

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Departamento de Estomatología IV (Profilaxis, Odontopediatría y
Ortodoncia)**



TESIS DOCTORAL

La unión craneocervical en el paciente con osteogénesis imperfecta

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mercedes Ríos Ródenas

Directores

Manuel Joaquín de Nova García
Rafael García de Sola

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**DEPARTAMENTO DE PROFILAXIS, ODONTOPEDIATRÍA Y
ORTODONCIA**



**LA UNIÓN CRANEOCERVICAL EN
EL PACIENTE CON OSTEOGÉNESIS
IMPERFECTA**

Tesis Doctoral

Directores: Dr. Manuel Joaquín de Nova García

Dr. Rafael García de Sola

Mercedes Ríos Rodenas

MADRID-2015

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico con todo mi amor a mis padres, Esteban y Maribel, que han hecho todo y más para que yo pudiera lograr mis sueños.

Os quiero.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral, no habría podido llevarse a cabo sin la cooperación desinteresada directa o indirecta de las personas que citaré a continuación, algunas de las cuales ni siquiera se imaginan su contribución.

En primer lugar, a mis directores de tesis. Al Dr. Rafael García de Sola, por su disponibilidad y por confiar en mi criterio. Al Dr. Manuel Joaquín de Nova García, para mí, uno de los mejores maestros que he tenido en mi trayectoria profesional. Él me ha enseñado que no todo son los dientes, que hay que mirar más allá, al paciente, me ha guiado y me ha enseñado a pensar. Su entusiasmo por la investigación se contagia. Gracias por su honestidad y por todos los consejos.

Este trabajo no hubiera sido posible sin los registros proporcionados por el Dr. Ricardo Ortega, siempre dispuesto a prestar ayuda.

A la Unidad de Osteogénesis Imperfecta del Hospital Universitario de Getafe, en especial a la pediatra de unas cuantas generaciones de pacientes, Pilar Gutiérrez Díez, porque ha dedicado su vida y su alma a la Osteogénesis Imperfecta.

Mi más sincera gratitud a María Luisa Lorente Jareño, radióloga del Hospital Universitario de Getafe, quien me ha ayudado en todo lo que la he pedido, desde el minuto uno y en tiempo record.

A los pacientes con OI, por ayudarme a ver la vida desde otra perspectiva.

A mi hermano Esteban, mi mejor amigo y a mi cuñada Chelsea, más que una cuñada, porque siempre están disponibles, sobre todo para dudas informáticas y para traducciones de última hora.

A mis amigas, en especial a Silvia, Celia, Irene, Nerea, Natalia y Belén. Aunque no lo sepan han sido un soporte muy fuerte en momentos de desesperación.

Por encima de todo, mi agradecimiento a ti Alberto, por apoyarme en este trabajo, y en todos mis proyectos durante estos nueve años. Gracias por completar mi vida.

INDICE

1 RESUMEN.....	3
2 SUMMARY	9
3 ABREVIATURAS.....	17
4 INTRODUCCIÓN.....	3
4.1 La unión craneocervical (UCC). Anatomía y embriología.....	23
4.2 La Osteogénesis Imperfecta (OI).....	31
<i>4.2.1. Alteraciones dentales y craneofaciales</i>	<i>40</i>
5 ANTECEDENTES	45
5.1 Anomalías de la unión craneocervical en OI	47
5.2 Antecedentes bibliográficos más relevantes.....	56
6 JUSTIFICACIÓN	65
7 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	69
8 MATERIAL Y MÉTODO	73
8.1 Muestras	75
<i>8.1.1. Pacientes con Osteogénesis Imperfecta (muestra de estudio)</i>	<i>75</i>
<i>8.1.2. Pacientes sanos (muestras control en edad infantil).....</i>	<i>78</i>
8.2 Aspectos éticos	80
8.3 Análisis cefalométrico de la unión craneocervical	81
8.4 Análisis estadístico	89
9 RESULTADOS.....	91
9.1 Estudio de la fiabilidad de las medidas de la unión craneocervical ..	93
9.2 Análisis comparativo de las diferentes muestras.....	97
<i>9.2.1. Diferencias entre métodos diagnósticos (RM vs LC)</i>	<i>97</i>

INDICE

9.2.2. Diferencias por grupos de edad	99
9.2.3. Correlación con la edad.....	104
9.2.4. Diferencias entre pacientes sanos y pacientes con OI.....	108
9.3 Valores de referencia de las medidas de la UCC en población infantil sana.....	116
9.4 Anomalías de la unión craneocervical en niños con OI	123
9.4.1. Invaginación basilar	123
9.4.2. Impresión basilar	124
9.4.3. Platibasia	127
10DISCUSIÓN	131
10.1 Aplicabilidad de las medidas de la unión craneocervical	133
10.2 Estructura de la base del cráneo en población sana.....	138
10.3 Estudio en población infantil sana.....	144
10.4 Anomalías de la base del cráneo en OI.....	148
11CONCLUSIONES.....	157
12BIBLIOGRAFÍA.....	161
13ANEXOS.....	175

1 RESUMEN

TÍTULO: La Unión Craneocervical en el paciente con Osteogénesis Imperfecta.

INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una enfermedad genética que se caracteriza por una reducción de la masa ósea con fragilidad ósea asociada. Los pacientes tienen tendencia a la fractura, por lo que también se la conoce como enfermedad de “huesos de cristal”. Por su baja incidencia, de 1:15.000 a 1:20.000 recién nacidos, está catalogada dentro del grupo de enfermedades raras.

Estos pacientes, suelen presentar anomalías dentales y problemas oclusales severos que determinan que el odontólogo debe estar integrado de forma muy precoz en el equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes. A partir de herramientas diagnósticas habituales para el estudio de las anomalías del desarrollo craneofacial (radiografía lateral de cráneo), su labor diagnóstica puede y debe extenderse a la evaluación de otras áreas craneofaciales afectadas.

La patología de la unión craneocervical (UCC), también denominadas anomalías de la base del cráneo, son una de las complicaciones más importantes de la OI. El origen de éstas es aún desconocido. Sin embargo, parece que la deformación del cráneo se debe a una debilidad del hueso o microfracturas repetidas en la región del foramen magnum. Como resultado se produce una invaginación de los cóndilos occipitales, y la punta del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) se sitúa más craneal de lo normal. Todo ello puede llegar a causar una compresión del tallo cerebral y de la médula espinal dentro del foramen magnum, ocasionando como resultado consecuencias neurológicas potencialmente severas. Su rango de prevalencia oscila desde ser poco conocido hasta el 37%, y la edad de presentación puede llegar a ser muy temprana. De hecho, se evidencia que la adolescencia es la época en la cual puede haber progresión de estas anomalías en estos niños susceptibles de tener anomalías de la UCC, y, una intervención temprana puede prevenir el avance progresivo de la anomalía basilar significativa que conduce a la mortalidad.

Además de los signos y síntomas clínicos, las anomalías de la base del cráneo se pueden diagnosticar mediante estudio por imagen. Las radiografías laterales de cráneo (LC) se utilizan para realizar una evaluación inicial simple, económica y de baja

RESUMEN

radiación en pacientes de riesgo, como los pacientes con OI. Si existe algún indicio de anomalía a este nivel en la LC, estaría justificado el solicitar una prueba más precisa, como la tomografía computerizada o la resonancia magnética (RM).

Sin embargo, los datos sobre dimensiones normales de la unión craneocervical y los cambios relacionados con el crecimiento en niños sanos, aunque son un prerrequisito para un diagnóstico fiable y una mejor comprensión del desarrollo de las anomalías de la base del cráneo, son escasos. Publicaciones previas sugieren que los estudios realizados en pacientes infantiles empleen controles adecuados de edad.

OBJETIVOS

Principal: (1) Examinar la unión craneocervical de una muestra de niños con diferentes tipos de OI, en tratamiento con bifosfonatos, en radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas cerebrales, a partir de medidas de referencia estándar.

Específicos: (2) Estudiar la unión craneocervical de niños con OI por medio de sus radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas cerebrales; (3) Comparar los hallazgos con una muestra control de niños sanos; (4) Establecer las posibles diferencias en razón del tipo (grado de severidad) de OI; (5) Analizar los cambios que se producen en la UCC en los rangos de edad estudiados; (6) Determinar qué medidas de referencia utilizadas para evaluar la UCC presentan mayor fiabilidad; (7) Evaluar la aplicabilidad de estas medidas de referencia en el diagnóstico inicial de las anomalías de la unión craneocervical: impresión basilar, invaginación basilar y platibasia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron 19 LC y 14 RM de 28 pacientes con OI (6-18 años). En ellas se trazaron 8 mediciones lineales (McRae, Chamberlain, McGregor modificada, Kovero, Wackenheim, Ranawat, Ranawat modificada, Redlund-Johnell) y 5 angulares (Arponen, craneovertebral, clivus-canal, basal y Boogard) en la base craneal que determinan la existencia de anomalías de la UCC. Se compararon los resultados con 38 LC y 28 RM realizadas en controles sanos pareados por edad con los pacientes con OI.

RESULTADOS

Estudio de la fiabilidad de las medidas de la UCC

Las medidas de la UCC están directamente relacionadas con la identificación de distintos puntos anatómicos, luego la fiabilidad de las medidas está condicionada a la dificultad en la localización de los mismos.

En las LC, los puntos más difíciles de localizar debido a la superposición de estructuras son: la espina nasal posterior (ENP), relacionada con las medidas de Chamberlain y McGregor modificada; el borde anterior del foramen magnum (Ba) relacionado con McRae, Wackenheim, y Boogard; el borde posterior del foramen magnum (O) relacionado con Chamberlain, McRae, y Boogard y el centro del anillo esclerótico del axis (C2C) relacionado con Ranawat. Estas dificultades, se solventan realizando el análisis con una RM.

Análisis comparativo de las diferentes muestras

Al estudiar la base del cráneo en individuos sanos en crecimiento, encontramos que en la mayoría de las variables, se producen cambios con la edad que no siguen un patrón claro de comportamiento. Tenemos la excepción de la línea de Ranawat, la línea de Ranawat modificada y el método de Redlund-Johnell, donde se observa una correlación positiva con la edad y el ángulo de la base craneal anterior, que presenta una correlación negativa con la edad, siendo todas ellas estadísticamente significativas.

En términos generales se puede observar en los pacientes con OI una tendencia de la apófisis odontoides a aproximarse a la base del cráneo con la gravedad de la enfermedad (tipo III más grave que tipo IV, y este a su vez más grave que tipo I). De la misma forma, con las medidas angulares, se determina que la base craneal anterior se aplana con la gravedad de la enfermedad (tipo III>IV>I).

Al comparar los niños con OI con la muestra total de los controles propios se observa que en los niños con OI, las medidas de la UCC están alteradas. Cuando las comparaciones se hacen entre el grupo de niños sanos y los distintos tipos de OI, las diferencias estadísticamente significativas que se encuentran en las medidas de McRae, Chamberlain, Wackenheim, Ranawat, Ranawat modificada, Redlund-Johnell, ángulo

RESUMEN

craneovertebral, clivuscanal, basal y Arponen. Fundamentalmente, las diferencias entre grupos se encontraban entre el grupo control y las formas más severas de la enfermedad (OI tipos III y IV).

Valores de referencia de las medidas de la UCC en población infantil sana

Dado que la unión craneocervical cambia con el crecimiento, aportamos unos valores de referencia de cada una de las medidas, correspondientes a la muestra control analizada, divididos por grupos de edad. Además, establecemos el valor límite de 2,5 DS a partir del cual se podría sospechar patología.

Anomalías de la Unión craneocervical en niños con OI

La patología de la unión craneocervical que podemos encontrar en estos pacientes, se puede dividir en tres grupos:

La invaginación basilar se define como la protrusión del proceso odontoide del axis dentro del foramen magnum. El criterio radiográfico ha sido una medición de McRae por encima de 0. De la muestra de pacientes con OI, tres de los 28 (10,7%) presentaba signos radiográficos de invaginación basilar.

La impresión basilar es la condición en la que el proceso odontoide del axis está posicionado por encima de los bordes caudales del cráneo, sin llegar a penetrar en el interior del foramen magnum. Se puede analizar mediante 10 medidas, siete lineales (Chamberlain, McGregor modificada, Kovero, Wackenheim, Ranawat, Ranawat modificada, Redlund-Johnell) y tres angulares (Arponen, craneovertebral, clivus-canal). El criterio radiográfico se cumple si alguna de las medidas se eleva o disminuye más de 2,5 desviaciones estándar (DS) por encima de la media a su edad en sujetos sanos. Encontramos que 10 pacientes (35,7%) cumplirían alguno de estos criterios.

En la platibasia se produce un aplanamiento de la base craneal anterior. Se diagnostica cuando el ángulo basal o el de Boogard tienen más de 2,5 DS por encima de la media de los controles sanos. Con este criterio 11 de los 28 (39,3%) la padecerían.

De toda la muestra de niños con OI, 17 de los 28 (60,7%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo si tomamos como valores control de referencia, los pacientes sanos propios.

CONCLUSIONES

El estudio de la unión craneocervical a partir de LC y RM cerebrales, en una muestra de 28 pacientes con OI, pone de manifiesto que el axis se sitúa más próximo a la base del cráneo y existe un aplanamiento de la base del cráneo en estos pacientes, si lo comparamos con controles sanos.

Esta probable mayor patología de la base del cráneo se acentúa en las formas más severas de la enfermedad (OI tipos III y IV).

En nuestra muestra de niños con OI, 17 de los 28 (60,71%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo si establecemos el límite de +2,5 DS, comparando los datos con los controles pareados de su misma edad. De ellos, 3 pacientes (10,71%), presentaría invaginación basilar, 10 pacientes (35,71%) impresión basilar y 11 pacientes (39,29%) platibasia, siendo este el hallazgo más común.

La radiografía lateral de cráneo y las medidas estimadas, nos proporcionan una buena herramienta para anticipar problemas de la unión craneocervical en este colectivo. Si se sospechan hallazgos anormales, o en pacientes con sintomatología, estaría justificado analizarlo con una resonancia magnética cerebral.

2 SUMMARY

TITLE: Craniovertebral junction in the Osteogenesis Imperfecta patient.

INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI), also referred to as “brittle bone disease”, is a genetic disorder of connective tissue that causes increased bone fragility and low bone mass. This disorder is relatively rare with a incidence of approximately 1:15.000 to 1:20.000 live births.

Patients suffering OI usually present dental anomalies and important occlusal problems which make the dentist a key factor within the multidisciplinary team treating these patients. For this reason, it is normal to perform lateral skull radiographs for the orthodontic diagnosis of these patients. With this diagnosis image, the dentist should analyse the junctional area between skull base and spine, which could be damaged in OI.

Craniovertebral junction (CVJ) abnormalities, also known as Cranial base abnormalities, are one of the most important complication of OI. The reason for the development of skull base abnormalities in OI is still unknown; however, it is believed that the deformation of the skull is caused by a softness of the skull or by to repetitive microfractures in the region of the foramen Magnum. As a result, an infolding of the occipital condyles occurs which is accompanied by an upward migration of the cervical spinal column into the foramen Magnum. Consequently, it could later be associated with a compression of the brainstem and spinal cord that can be asymptomatic or can lead to a variety of neurological symptoms. It has a prevalence range from rare to 37%. The most common age for presentation of skull base abnormalities is between 11 and 15 years old; however, there are reports with a skull base anomalies diagnosis in younger patients. For this reason it is important to study the CVJ abnormalities in children with OI.

In addition to the clinical signs and symptoms, numerous imaging diagnosis methods have been suggested for the diagnosis or confirmation of the pathology in the basilar region. Although the actual diagnosis is nowadays most accurately carried out from computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI); lateral skull

SUMMARY

radiographs are still recommended for screening purposes because they are simple, low cost, and a low radiation method for patients at risk.

However, early diagnosis has been difficult because the data on normal dimensions of the CVJ and their growth related changes in unaffected children has been very limited. Furthermore, studies on younger patients should be, at least, provided with age-appropriate controls.

OBJETIVES

Primary objectives

1st: to evaluate the CVJ in children with OI, under bisphosphonate treatment, in lateral skull radiographs and midsagittal MRI, with standard reference measurements.

Secondary objectives

2nd: to study the CVJ in OI children with their lateral skull radiographs and midsagittal MRI; 3rd: to compare the results obtained with a sample of healthy children; 4th: to describe the differences between the different types of OI; 5th: to analyze changes in the CVJ related with age; 6th: to determine which standard reference measurements are more reliable for cephalometric analysis in CVJ pathology; 7th: to find out if the standard reference measurements could be apply in early diagnosis of CVJ pathology (basilar impression, basilar invagination, or platybasia).

MATERIALS AND METHODS

19 lateral skull radiographs and 14 MRI of 28 OI patients were analyzed (age range: 6-18 years old). Our cephalometric method of the CVJ included 8 lineal measurements (McRae, Chamberlain, McGregor modificada, Kovero, Wackenheim, Ranawat, Ranawat modificada, Redlund-Johnell) and 5 angular measurements (Arponen, craneovertebral, clivus-canal, basal y Boogard). We compared our results with 38 lateral skull radiographs and 28 MRI of age-matched healthy patients.

RESULTS

Reliability of skull base measurements

The skull base measurements and the identification of anatomic landmarks are directly proportional, so the reliability of these measurements are conditioned by the difficulty in identifying the landmarks.

In lateral skull radiographs, the most difficult recognizable landmark are: posterior nasal spine (PNS), anterior (Basion) and posterior (Opisthion) margin of foramen magnum on the occipital bone and the center of the sclerotic ring of axis (C2C). The PNS was marked to measure the Chamberlain's line and McGregor's line. Basion was marked to measure McRae's line, Wackenheim's line and Boogard's angle. Opisthion was related with Chamberlain's line, McRae's line and Boogard's angle. The C2C point was marked to measure Ranawat's line. These difficulties are related with the superposition of bone structures, and it could be solved by doing a MRI cephalometric analysis.

Comparative analysis of the groups

There are changes at the skull base in growing individuals that could be associated with age. Ranawat's line, Ranawat modified's line and Redlund-Johnell method have a positive correlation with the age and anterior cranial base angle has a negative correlation.

The processus odontoideus of the axis in severe OI patients is closer to the skull base than in mild OI patients. In the same way, the anterior skull base is flattened in severe OI patients more than moderate and mild OI patients.

The measurements of the CVJ in OI patients are abnormal when we compared with controls age-matched. Statistically significant difference was detected in the line of McRae, Chamberlain, Wackenheim, Ranawat, Ranawat modified, Redlund-Johnell and in the angles of Arponen, craneovertebral, clivuscanal and basal. The differences were located between the control group and the severe forms of OI (types III and IV).

SUMMARY

Numeric data in the CVJ measurements in healthy growing subjects

We know that the CVJ dimensions change with age, so we provide reference values for the standard measurements of the healthy control subjects, sorted by age groups. A value of 2,5 SD is considered as an appropriate limit for screening purposes.

CVJ abnormalities in OI children

Currently these anomalies could be arranged into three groups.

Basilar invagination: it is a protrusion of the odontoid process into the foramen Magnum. The obtained results above 0 for the McRae measurement were considered abnormal. Three out of our 28 OI patients have this criteria (10,7%).

Basilar impression: this condition takes place when the position of the odontoid process is significantly above the caudal borders of the skull, without penetrating in the interior of the foramen Magnum. To diagnose Basilar impression, we considered ten measurements, 7 lineal measurements (Chamberlain, McGregor modified, Kovero, Wackenheim, Ranawat, Ranawat modified and Redlund-Johnell) and 3 angular measurements (Arponen, craneovertebral, clivus-canal). The radiographic criteria for basilar impressions is fulfilled if these measurements are above or below 2,5 standard deviations (+2,5 SDs) above the average of age-matched healthy controls. The results obtained showed that 10 patients (35,7%) had this anomalie.

Platybasia: it is a flattening of the anterior cranial base. It is diagnosed when the anterior cranial base angle or the Boogard's angle was more than 2,5 SDs above the average of healthy controls. Platybasia was the most prevalent diagnosis (39,3%).

Patients who had at least one of these diagnoses were considered to have a skull base abnormality. Overall, 17 (60,7%) of the 28 OI patients exhibited a cranial base anomaly.

CONCLUSIONS

The processus odontoideus of the axis in OI patients is closer to the skull base than in control patients. In the same way, the anterior skull base is flattened in OI patients more than it is in control subjects.

This probable pathology is more important in severe forms of OI (types III and IV).

From a sample of 28 patients with OI, 17 (60,71%) have at least a cranial base anomaly, considering the 2,5 DS limit, if we compare their values with the healthy control age-matched values. Overall, 3 patients (10,71%), have basilar invagination, 10 patients (35,71%) have basilar impression y 11 patients (39,29%) suffer platybasia.

The lateral skull radiograph and the standard measurements estimated, provide us a good early diagnosis image to anticipate abnormalities in the CVJ of these patients.

If the tests carried out in the patients, obtained results over 2,5 SDs above the age-appropriate average in healthy controls, or in symptomatology patients, we should refer the patient to his/her pediatrician or neurologist. These doctors must consider the possibility of acquiring another diagnostic images to be used, in order to perform more reliable cranial base measurements, like an MRI.

3 ABREVIATURAS

Ba	Basión; borde anterior del foramen magnum
C1A	centro del arco anterior de la primera vértebra (atlas)
C1P	centro del arco posterior del atlas
C2C	centro del anillo esclerótico de la segunda vértebra (axis)
C2i	punto medio del borde inferior del proceso odontoide del axis
C2pi	punto más inferior del borde posterior del proceso odontoide del axis
C2ps	punto más superior del borde posterior del proceso odontoide del axis
D	punto más superior del proceso odontoide del axis
DI	Dentinogénesis imperfecta tipo 1
DS	Desviación estándar
EPN	Espina posterior nasal; extremo posterior del paladar duro
GH	Hormona de crecimiento
LC	Radiografía lateral de cráneo
M	punto más inferior de la tabla externa de la escama del occipital
N	Nasión; punto más anterior de la sutura frontonasal
O	Opisthión; borde posterior del foramen magnum
OI	Osteogénesis imperfecta
PTH	Paratohormona
RM	Resonancia magnética
S	Sella; centro de la silla turca, punto medio de su diámetro mayor
S´	Sella´; punto más posterior del borde superior del dorso de la silla turca
TC	Tomografía computerizada
UCC	Unión craneocervical
\bar{x}	Media de una muestra

4 INTRODUCCIÓN

4.1 La unión craneocervical (UCC). Anatomía y embriología

Anatomía

La unión craneocervical (UCC), también conocida como unión occipitocervical o craneovertebral es una transición compleja entre el cráneo y la columna cervical, y el encéfalo y la médula espinal respectivamente. Así, anomalías óseas en la UCC pueden involucrar no sólo estructuras óseas sino también al sistema nervioso central (1).

A nivel óseo, está formada por el hueso occipital, y las dos primeras vértebras cervicales. Este segmento no tiene discos intervertebrales.

El hueso occipital, tiene tres regiones que se disponen en torno al agujero occipital o foramen magno. La porción escamosa localizada en la parte dorsal del foramen, la porción basal, basilar o clivus, localizada en la parte anterior y la porción condilar, los cóndilos del occipital, que conectan la parte dorsal y la basal. Esta porción recibe las masas laterales de la primera vértebra (1).

La primera cervical, C1 o atlas, es una vértebra con forma de anillo que no tiene cuerpo vertebral ni apófisis espinosa. Está formada por dos pequeños cuerpos o masas laterales que articulan superiormente con los cóndilos del occipital e inferiormente con las facetas articulares superiores de la segunda vértebra cervical. Estas masas se unen entre sí con un arco anterior corto y otro posterior largo. El hueco central del atlas sirve, además de para dejar paso a la médula, para articularse con el diente del axis (1,2).

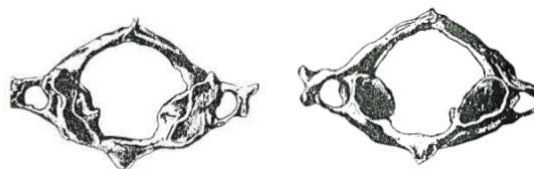


Figura 1. Primera vértebra cervical, atlas. Vista superior (izquierda) e inferior (derecha)

El axis (C2) es la segunda vértebra cervical. Su característica principal reside en que presenta en su cara superior una voluminosa eminencia vertical, el diente del axis, también conocido como apófisis o proceso odontoides, destinado a articularse en la fóvea dentis del arco anterior del atlas (1).

INTRODUCCIÓN



Figura 2. Segunda vértebra cervical, axis. Vista lateral (izquierda) y anterior (derecha)

Esta charnela es la encargada de los movimientos propios de la cabeza sobre el cuello. La combinación única de movilidad y estabilidad de la UCC se la dan fuertes estructuras de ligamentos, que unen el atlas con el axis y el hueso occipital con el atlas y con el axis (2).

El atlas y el axis están unidos por (3):

a) Articulación atlantoaxial media. El diente del axis está contenido en un anillo osteofibroso formado anteriormente por el arco anterior del atlas y posteriormente por una lámina fibrosa, el ligamento transverso del atlas. De la parte media de los bordes superior e inferior de este ligamento transverso, parten dos fascículos longitudinales, uno superior, también denominado ligamento occipitotransverso, que se fija en el clivus del occipital, y uno inferior, ligamento transversoaxial, que termina en la cara posterior del cuerpo del axis. Los tres ligamentos en conjunto se denominan ligamento cruciforme del atlas.

b) Dos articulaciones atlantoaxiales laterales, unidas por el ligamento lateral inferior (de Arnold).

c) Ligamentos atlantoaxiales. Son dos, uno anterior (del borde inferior del arco anterior del atlas a la cara anterior del cuerpo del axis) y uno posterior (une el borde inferior del arco posterior del atlas al borde superior de las láminas y de la base de la apófisis espinosa del axis).

El hueso occipital y el atlas se mantienen estables por (3):

a) Articulaciones atlantooccipitales. Los cóndilos del occipital articulan con las cavidades glenoideas de la cara superior del atlas, reforzadas lateral y posteriormente por el ligamento atlantooccipital lateral.

b) Membranas atlantooccipitales. Son dos y unen el hueso occipital con los arcos anterior y posterior del atlas. Muy a menudo, la capa superficial de la membrana atlantooccipital anterior está también reforzada por el ligamento atlantooccipital anterolateral, desde el hueso occipital hasta el tubérculo de la apófisis transversa del atlas. Al sistema ligamentoso que incluye las membranas atlantooccipitales anterior y posterior, unidas entre sí a cada lado por el ligamento atlantooccipital lateral se le conoce como gran ligamento circular atlantooccipital.

La unión del hueso occipital y el axis la realizan (3):

a) Membrana tectorial: desde el cuerpo del axis, donde se inserta, sus fibras ascienden y se dividen en tres fascículos, uno medio principal que termina en el clivus y dos accesorios laterales que se fijan entre el borde del agujero magno y el orificio medial del conducto del hipogloso.

b) Ligamentos occipitoodontoideos. Desde el hueso occipital hasta el diente del axis, tienen la función de mantener este diente en el anillo del atlas. Son tres, uno medio y dos laterales. El ligamento del vértice del diente o ligamento apical, desde la parte media del borde anterior del agujero magno hasta el vértice del diente del axis. Los ligamentos alares, son gruesos y muy resistentes, se dirigen un poco horizontalmente desde la cara medial de los cóndilos occipitales hasta las partes laterales del extremo superior del diente del axis.

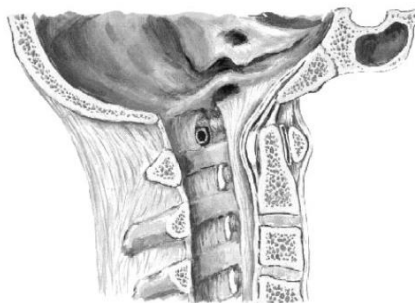


Figura 3. Corte sagital de las articulaciones de la UCC.

La unión del hueso occipital con el atlas y con el axis también está reforzada por los ligamentos longitudinales anterior y posterior.

INTRODUCCIÓN

Los músculos tienen un papel menor relacionado con la estabilización de la UCC y no limitan los movimientos de las articulaciones. Sus funciones principales son iniciar y mantener el movimiento (4).

Entre las estructuras nerviosas relacionadas con la UCC se encuentran el cerebelo, el cuarto ventrículo, la porción caudal del tronco encefálico o tallo cerebral (formado por mesencéfalo/cerebro medio, puente de varolio/protuberancia anular, bulbo raquídeo/médula oblongada y la parte superior de la médula espinal), cuatro pares craneales bajos y el espacio subaracnoideo adyacente (4).

Las arterias principales relacionadas con la UCC son las arterias vertebrales, las arterias cerebelares posteroinferiores, las ramas meníngeas de las vertebrales y las arterias carótidas externa e interna. Las estructuras venosas en la región del foramen magno se dividen en tres grupos: extradurales (parte extraespinal e intraespinal), intradurales (neurales) y senos venosos dures (petroso superior, marginales y occipitales). Los tres grupos se anastomosan a través del puente y las venas emisarias (4).

Embriología y desarrollo

El desarrollo de la unión craneocervical comienza durante la tercera semana de gestación, con el inicio de la gastrulación. En el embrión se forman las tres capas germinativas (endodermo, mesodermo y ectodermo) para constituir un disco embrionario trilaminar (5).

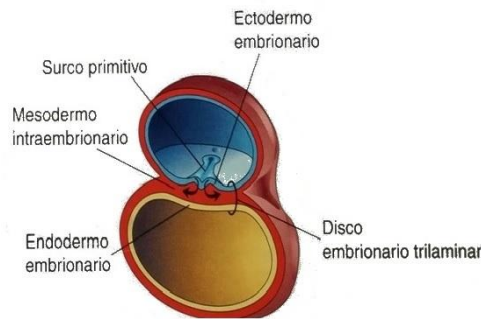


Figura 4. Disco embrionario trilaminar. Tomado de Moore (6).

El endodermo dará lugar al tracto gastrointestinal, pulmones y vísceras, del mesodermo derivarán el cartílago, hueso, músculos, aparato excretor y circulatorio y del ectodermo derivarán el sistema nervioso, piel, cabello y uñas (5).

Posteriormente, en el extremo caudal de la línea media del disco embrionario se produce una proliferación celular denominada línea primitiva, y en el extremo cefálico de esta línea primitiva, encontramos una zona elevada y engrosada denominada nódulo primitivo. Las células del nódulo primitivo proliferan y se invaginan formando la notocorda, que ejerce un papel fundamental inductor para la formación del tubo neural (neurulación) (5).

Al final de la tercera semana la notocorda induce al ectodermo suprayacente a ella a engrosarse y formar una capa elongada de células epiteliales denominada placa neural. Los extremos de la placa neural se elevan y forman los pliegues neurales, que continúan desarrollándose hasta acabar fusionándose al inicio de la cuarta semana en la línea media formando el tubo neural, que dará lugar al sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal). Al finalizar la cuarta semana el embrión tiene un cierre completo del tubo neural (5).

INTRODUCCIÓN

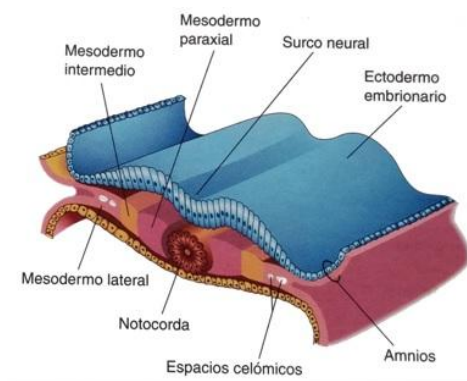


Figura 5. Formación del surco neural. Tomado de Moore (6).

Simultáneamente el mesodermo que se encuentra a ambos lados del tubo neural, mesodermo paraxial, se separa en bloques de células formando 42-44 pares de somitas en un proceso conocido como segmentación. El desarrollo de los somitas es perpendicular al tubo neural en sentido céfalo-caudal (5).

De los somitas, cuatro son occipitales, ocho cervicales, doce torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y ocho-diez pares sacrococcígeos. Cada uno de los somitas se diferencia en un dermatoma externo, un miotoma interno y un esclerotoma medial. En el desarrollo normal, la mitad superior de un esclerotoma se fusiona con la mitad inferior de su vecino y forman la manifestación más temprana del cuerpo vertebral. Este proceso se conoce como resegmentación (7).

De los cuatro esclerotomas occipitales, los dos primeros forman en última instancia el basioccipucio (porción basal del occipital). El tercero es responsable de la porción escamosa del occipital. El cuarto, proatlas, clave en la comprensión de la unión craneocervical, se divide en el hipocentro, centro y el arco neural. El hipocentro forma el tubérculo anterior del clivus. El centro forma el vértice de la odontoides del axis, así como el ligamento apical. La parte ventral rostral del arco neural forma el margen anterior del agujero magno, los dos cóndilos occipitales y los ligamentos alar y cruzados. La parte dorsal caudal del arco neural forma las masas laterales del atlas así como el arco posterior del atlas (7).

El centro del primer esclerotoma espinal se separa para fusionarse con el cuerpo del axis y así forma la apófisis odontoides. El hipocentro del primer esclerotoma espinal

forma el arco anterior del atlas y su arco neural forma la porción inferior del arco posterior del atlas (7).

El hipocentro del segundo esclerotoma espinal desaparece durante la embriogénesis. El centro forma el cuerpo del axis y la división del arco neural forma las facetas y el arco posterior del axis (7).



Figura 6. Embriología de los esclerotomas de la UCC. Primer y segundo occipital en amarillo, tercero occipital en rosa, cuarto occipital en azul, primero espinal en verde y segundo espinal en marrón. Tomado de Menezes 2008 (7).

En el desarrollo del atlas por lo tanto están presentes tres centros de osificación. Dos centros laterales primarios que darán lugar a las masas laterales y al arco posterior y un centro de osificación anterior secundario que dará lugar al arco anterior (8,9). Los dos centros laterales se fusionarán posteriormente alrededor de los 3 años de edad y con el centro anterior sobre los 7 años de edad (10).

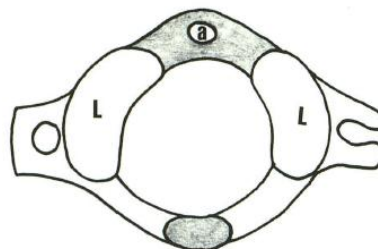


Figura 7. Centros de osificación del atlas. L: laterales, a: anterior. Tomada de Calvy 1987 (8).

INTRODUCCIÓN

La segunda vértebra cuenta con cinco centros de osificación primarios: dos posteriores para los arcos neurales, uno para el cuerpo vertebral y dos para la apófisis odontoides. Estos dos últimos se fusionan en el séptimo mes de vida fetal. Entre los centros de osificación existen sincondrosis. El proceso odontoides se fusiona con el cuerpo del axis entre los 3 y los 6 años de vida. Sin embargo, la sincondrosis subdental se puede visualizar hasta los 11 años y no se debe confundir con una fractura. Los arcos neurales se fusionan posteriormente a los 2-3 años y con el cuerpo del odontoides entre los 3-6 años de edad. El os terminale, un derivado de los pro-atlas, es un centro de osificación secundaria. Aparece en el vértice de la odontoides entre los 3 y 6 años y se fusiona con los dos tercios inferiores del axis a los 12 años de edad (9-11).

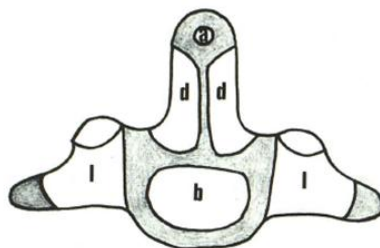


Figura 8. Centros de osificación del axis. l: posteriores, b: para el cuerpo vertebral, d: para la apófisis odontoides, a: os terminale. Tomado de Calvi 1987 (8).

4.2 La Osteogénesis Imperfecta (OI)

Concepto

La OI es un trastorno hereditario del tejido conectivo que comprende un amplio espectro de presentaciones fenotípicas por ello se tiende a referirse a ella como “Síndrome de Osteogénesis Imperfecta” (12). Se caracteriza por reducción de la masa ósea (osteopenia), fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas óseas de gravedad variable, por lo que también se la conoce como enfermedad de “huesos de cristal” (13).

Epidemiología

Se engloba dentro de las displasias esqueléticas, siendo la osteocondrodisplasia más común. Aun así, por su baja incidencia, de 1:15.000 a 1:20.000 recién nacidos, está catalogada dentro del grupo de enfermedades raras, minoritarias o poco frecuentes. La OI afecta por igual a todas las razas y es independiente del género (12).

AHUCE, Asociación Huesos de Cristal de España, que tiene como fuente el Instituto Nacional de Estadística, publica a principios de año en su página web (<http://www.ahuce.org>), una estimación de afectados de OI en nuestro país por provincias. Existe un registro de 929 afectados por OI en España, aunque el número de afectados real es desconocido, dado que muchos de ellos desconocen padecer la enfermedad, al tener una sintomatología leve (12).

Se estima que un 0.008% de la población mundial estaría afectada por OI. Esto significa que en la actualidad hay medio millón de personas con OI en el mundo (14). Esta condición afecta alrededor de 6-7 por cada 100.000 personas en todo el mundo. Tipos I y IV son las formas más comunes de OI, afectando a entre 4-5 por cada 100.000 personas (15).

Etiología

Se trata de un trastorno genéticamente heterogéneo. En el 90% de los casos, se deben a mutaciones autosómicas dominantes, principalmente en uno de los dos genes que codifican el colágeno tipo-1 (*COL1A1* en el cromosoma 17 y *COL1A2* en el cromosoma 7). El colágeno tipo-1 es un componente estructural de la matriz

INTRODUCCIÓN

extracelular del tejido conectivo, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción a los tejidos. Esta proteína esencial es la más abundante en hueso y piel. La mutación influye en la producción de dicho colágeno, anomalías en la estructura o cantidad de colágeno (12).

El 10% restante se deben a mutaciones autosómicas recesivas o de causa desconocida (13,16,17).

Los nuevos casos se van clasificando en tipos consecutivos de OI, en base al fenotipo, a características clínicas e histológicas de hueso, patrones de herencia y hallazgos genéticos (18). Actualmente, la clasificación genética molecular de esta enfermedad, contiene 17 tipos de OI (19).

Pero si a cada nuevo gen que se va descubriendo relacionado con la OI, se le asociase un nuevo tipo de OI, se crearía una clasificación ilimitada, basada en el gen afectado y no en las características clínicas del paciente, por lo que se propone una modificación de la clasificación, añadiendo a los cuatro tipos originales de Silience, el tipo V. Enfatizando la importancia del fenotipo para diagnosticar, clasificar y evaluar la severidad de la OI (20).

Clasificación

Todas las clasificaciones de OI están basadas en la publicación de Silience et al. en 1979 titulada "Heterogeneidad genética en Osteogénesis Imperfecta". Estudian 180 pacientes con OI y los clasifican en cuatro tipos (I-IV) por las características clínicas y por los patrones de herencia (21).

A día de hoy continúa siendo "El prototipo y la forma universalmente aceptada para clasificar la OI por el grado de severidad". El tipo I es la forma leve de enfermedad, el tipo II es letal, el tipo III es gravemente deformante y el tipo IV es moderado, encontrándose entre el tipo I y el III (20).

Tipo I (leve): no tienen deformidades óseas o estas son mínimas, los pacientes presentan una estatura normal o ligeramente baja y las fracturas típicamente reducen su frecuencia después de la pubertad. Se caracterizan, además, por las escleróticas azules y

la susceptibilidad a la pérdida de audición que comienza en la adolescencia y en la vida adulta joven (18,20).

Tipo II (letal perinatal): es letal para el bebé, que fallece generalmente por un fracaso respiratorio resultado de múltiples fracturas de las costillas (18,20).

Tipo III (deformante progresiva): es la forma más severa de los niños que sobreviven al periodo neonatal. Presentan habitualmente fragilidad ósea y múltiples fracturas en el periodo neonato y en la infancia, con una deformación progresiva del esqueleto. Estos pacientes tienen escoliosis grave con una estatura muy corta. Generalmente presentan facies triangular, escleróticas grises o azules y a menudo también dentinogénesis imperfecta (18,20).

Tipo IV (moderada): estos pacientes tienen fracturas recurrentes, osteoporosis y grados variables de deformidad de los huesos largos y de la columna con estatura baja variable. En este último grupo se incluyen todos los individuos que no entran claramente a formar parte de los tres primeros. La esclerótica puede ser azulada al nacer, pero desaparece durante la infancia. La pérdida de audición no es frecuente. Pueden o no tener dentinogénesis imperfecta (18,20).

Tabla 1. Clasificación de Silience modificada. Tomada de Van Dijk (20).

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV
Severidad	Leve	Letal	Grave	Moderada
Fracturas congénitas	No	Sí	Frecuentes	Raras
Deformidades óseas	Raras	Muy severas	Moderadas-severas	Leves-moderadas
Estatura	Normal-ligeramente baja	Extremadamente baja	Muy baja	Ligeramente baja
Dentinogénesis imperfecta	Variable	-	Si	Variable
Escleróticas	Azul	Azul oscuro	Azul/gris/blanca	Gris/blanca
Sordera	~60%	-	común	~42%

Hay que añadir que en la OI tipo I existe un defecto cuantitativo en la producción de colágeno I, produciéndose muy poco colágeno, pero de calidad normal.

INTRODUCCIÓN

En cambio, en los otros tipos, que corresponden a formas más graves (OI tipos III y IV), obedecen a un defecto cualitativo (colágeno I estructuralmente anormal) (13).

Manifestaciones clínicas y características

El diagnóstico clínico de OI se basa principalmente en los siguientes signos y síntomas (13,16,20,22):

- Osteoporosis y riesgo de fracturas;
- Deformidades óseas progresivas (en extremidades superiores, inferiores, columna, pecho y cráneo) ;
- Hiperlaxitud de los ligamentos y de la piel;
- Hipermovilidad articular;
- Sordera progresiva;
- Escleróticas azules o grises;
- Dentinogénesis imperfecta y otras manifestaciones orales.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza por expertos, fundamentalmente a través de los hallazgos clínicos y radiológicos. Una densitometría puede resultar útil en las formas leves (23).

Puede resultar relativamente sencillo realizar un diagnóstico en individuos con antecedentes familiares o en aquellos en los que están presentes los hallazgos típicos de la enfermedad, pero puede ser difícil si en la familia no hay ningún miembro afectado y cuando la fragilidad ósea no está asociada con anomalías esqueléticas obvias. El problema reside en el hecho de que no hay un acuerdo en los criterios mínimos para establecer el diagnóstico en esta enfermedad. En estas situaciones, cabe realizar un estudio genético, que puede detectar el 90% de las mutaciones en el colágeno tipo-1. Así pues, un resultado positivo en este análisis confirma el diagnóstico de OI, sin embargo, un resultado negativo, puede deberse a que el análisis no haya detectado la mutación o a que el paciente tenga una forma de OI no asociada a la mutación de colágeno tipo-1 (13,22,24).

Tratamiento

El tratamiento de los problemas esqueléticos de los pacientes con OI es sintomático y requiere un enfoque multidisciplinar. Consta de tres pilares fundamentales: fisioterapia y rehabilitación, el tratamiento quirúrgico y el tratamiento farmacológico (23).

Además, se considera imprescindible la labor del trabajador social, del psicólogo y terapeuta ocupacional en esta patología, a menudo integrados en las asociaciones que agrupan a estos pacientes (22).

En primer lugar, la fisioterapia y la rehabilitación tienen el objetivo prevenir y tratar las fracturas, mejorar el desarrollo motor, la fuerza muscular y el rango de movilidad articular, prevenir contracturas y deformidades debidas a la posición y en definitiva, mejorar la autonomía (22,23).

La cirugía ortopédica es, en ocasiones, crucial para la bipedestación de estos pacientes. Las cirugías más realizadas son las osteotomías de huesos largos, fundamentalmente en miembros inferiores, para corregir las curvaturas óseas que impiden una función adecuada. En estos huesos además se implantan clavos intramedulares telescópicos, como el clavo de Fassier-Duval, cuyo objetivo es mantener la alineación conseguida con las osteotomías. Además con la utilización de clavos se aumenta la resistencia mecánica del hueso, evitando la deformidad progresiva y las fracturas (12,16,23).



Figura 9. Antes y después del enclavamiento intramedular en el fémur de un paciente con OI. Tomada de Gutiérrez-Díez 2013 (12).

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico va encaminado fundamentalmente a reducir la actividad osteoclástica y a favorecer la formación ósea (12,16).

Para reducir la actividad osteoclástica se utilizan principalmente los bifosfonatos. Estos fármacos suponen uno de los avances terapéuticos más importantes en el manejo clínico de estos pacientes. Son fármacos antirresortivos, ampliamente administrados a los niños con OI. Los más utilizados en población infantil son el pamidronato intravenoso (i.v.) y zolendronato i.v. Este último al ser más potente se necesita menos cantidad y dura más el efecto, lo que permite alargar el intervalo de tiempo entre los ciclos, se administra en única dosis por ciclo y en menor tiempo (12,16).

También se han administrado bifosfonatos orales, como el risedronato (25), pero tanto las precauciones de administración (beber con un gran vaso de agua y estar sentado durante por lo menos 30 min), como las principales desventajas, que realmente se sigan las pautas y los efectos secundarios gastrointestinales, hacen que sigan siendo de elección los intravenosos (24).

El uso de bifosfonatos en pacientes pediátricos la propuso Glorieux en 1998, cuando la administración de pamidronato i.v. en niños con OI resultó en la reducción de la reabsorción de hueso, incremento de la densidad ósea y reducción de la incidencia de fractura (26).

Desde entonces, son múltiples los estudios de la terapia con bifosfonatos en pacientes con OI. Uno de los más recientes, de Anissipour y cols, publica que la terapia con bifosfonatos iniciada de forma temprana, antes de los 6 años de edad, en la forma más grave de OI (tipo III), disminuye el ritmo de la curva de progresión de la escoliosis desde 6° hasta 3,8° por año, lo cual supone una disminución significativa (27).

El grupo de investigación de OI más importante a nivel mundial se encuentra en el Hospital Infantil de Shriners y la Universidad de McGill, Montreal, Quebec, Canadá. Han estudiado los efectos a largo plazo de la terapia con bifosfonatos intravenosos (pamidronato y zolendronato) durante un periodo de tratamiento de, al menos, 6 años. Finalmente concluyen que el tratamiento se asocia a una mayor densidad ósea de la

columna lumbar y una remodelación vertebral, pero el ratio de fracturas de huesos largos a largo plazo continúa siendo alto y en la mayoría de los pacientes se desarrolla escoliosis a pesar de que el tratamiento se comience a edades muy tempranas (menores de 5 años) (17).

En 2009 Castillo y cols. realizan una revisión sistemática de los efectos del tratamiento con bifosfonatos en niños con OI. Sólo incluyeron 8 estudios que tenían suficiente nivel de validez interna. Todos ellos confirman que mejora la densidad ósea. Muchos, pero no todos, demuestran una reducción de la tasa de fractura y mejoran el crecimiento (28).

Aunque la mayoría de ensayos clínicos en niños con OI no concluyen que los bifosfonatos reduzcan significativamente la incidencia de fracturas, la seguridad y la eficacia de la terapia a corto plazo (hasta 2 años) son suficientes para justificar su uso en casos severos de pérdida ósea como es el caso de la OI (29).

Los efectos adversos y complicaciones publicadas de la terapia con bifosfonatos incluyen reacciones inflamatorias sistémicas agudas, complicaciones oculares, fallo renal, síndrome nefrótico, anomalías electrolíticas y osteonecrosis mandibular. Pero el efecto adverso más frecuente visto en niños es una reacción de la fase aguda, seguida de la primera dosis que incluye fiebre, náuseas, diarrea, malestar, dolor muscular y óseo. Estos síntomas comienzan a las 24-48 horas seguidas al inicio del tratamiento y rara vez son recurrentes en las dosis siguientes (22).

Uno de los principales inconvenientes de los fármacos antiresortivos es que disminuyen la actividad de la modelación y remodelación ósea. Un descenso sostenido de la remodelación ósea durante el crecimiento puede resultar perjudicial, al poderse acumular residuos de cartílago de crecimiento en el tejido óseo trabecular. Este cartílago calcificado tiene una alta densidad mineral, aumenta el valor de la densitometría, pero es menos resistente y se puede fracturar. Radiográficamente se observan líneas escleróticas metafisiarias características (trabéculas horizontales) vistas en huesos largos de niños. Éstas, pueden actuar como un factor desencadenante de fracturas secundarias (22).

INTRODUCCIÓN



Figura 10. Bandas densas en la metáfisis relacionadas con el tratamiento con bifosfonatos (30).

Por otra parte la baja actividad remodeladora puede retrasar la regeneración ósea tras la realización de osteotomías en los enclavamientos intramedulares, aunque los análisis estadísticos no muestran un retraso en la curación después de las fracturas. Sin embargo, cuando los niños con OI sufren una fractura y tienen programada una dosis con bifosfonatos, lo más pragmático es retrasar el tratamiento hasta la evidencia radiológica de formación de callo (22).

Existe cierta preocupación por las altas dosis acumuladas en el hueso, la alteración de la remodelación ósea, la disminución de la calidad material del hueso, la mineralización y la alteración de las células óseas. Debido a que los bisfosfonatos tienen una vida media de más de diez años en el hueso, es crucial determinar la menor dosis acumulada efectiva para mejorar la geometría vertebral (22).

Estudios relacionados con el efecto de los bifosfonatos en la esfera orofacial, han demostrado un aumento del espesor cortical mandibular relacionado con el tratamiento (31).

Hasta la fecha, no se ha publicado osteonecrosis de la mandíbula en niños con OI tratados con bifosfonatos (32,33). A pesar de esto, se recomienda para todos los niños que vayan a recibir tratamiento con bifosfonatos, una revisión dental anual por un odontopediatra y realizar las extracciones y el tratamiento restaurador antes de comenzar la terapia. Una vez que el tratamiento con bifosfonatos haya comenzado, se deberían preservar los dientes mientras sea posible, pero si necesitan una extracción, se

debería realizar lo más alejado del ciclo posible, permitiendo la curación por lo menos 3 semanas antes del siguiente tratamiento con bifosfonatos (22).

Además, para favorecer la formación ósea en niños con OI se utiliza la hormona de crecimiento (GH) que incrementa el remodelado óseo y por tanto la velocidad de crecimiento (16).

La GH estimula la proliferación celular (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea. La GH actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. En vistas a los distintos estudios, parece que la GH sí estaría indicada en OI con defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I, que sea estructuralmente normal (formas leves o tipo I). No estaría indicado, sin embargo, en OI con alteración estructural del colágeno I, es decir, las formas más graves (sobre todo la tipo III), porque se produciría mayor cantidad de colágeno anómalo (34).

La hormona de crecimiento (GH) puede acelerar la velocidad de crecimiento a corto plazo en algunos pacientes. Sin embargo, se incrementa también la tasa de remodelado óseo, que ya está anormalmente elevado en niños con OI no tratados, por lo que mayor estimulación no parece ser un objetivo deseable (24).

La hormona paratiroidea (PTH) es un potente agente anabólico óseo y se ha observado que reduce la incidencia de fracturas en osteoporosis posmenopáusica. Así, parece un candidato atractivo para tratar a los niños con OI. Sin embargo, en ratas jóvenes que reciben la medicación, han desarrollado osteosarcoma, y podría ocurrir un efecto similar en humanos (24).

En relación a los tratamientos que posiblemente se emplearán en el futuro, cabe destacar la terapia génica, el trasplante de médula y la inhibición de la expresión del gen mutado (12,16,24).

INTRODUCCIÓN

4.2.1. Alteraciones dentales y craneofaciales

En el marco cráneo-facial, las características típicas que se observan en estos pacientes son las siguientes (32):

- Bóveda craneal notablemente delgada;
- Retraso en el cierre de las fontanelas y suturas;
- Formación excesiva de los huesos Wormianos (huesos accesorios intrasuturales). Estos huesos son más evidentes a lo largo de la sutura lambdoidea (35). También pueden encontrarse en pacientes sanos como un hallazgo casual (36) ;
- Cara en forma triangular (frecuente en la OI tipo III) ;
- Anomalías dentales y problemas oclusales severos.



Figura 11. Radiografía lateral de cráneo con numerosos huesos Wormianos en niño con OI. Tomada de Renauld (30).

Dentinogénesis imperfecta tipo I (DI)

La manifestación oral más destacable, es la aberración de la dentina, que tradicionalmente se ha denominado DI tipo I, definida como la DI asociada a la OI.

La DI se diagnostica clínicamente por la presencia de dientes opalescentes o con discoloración, atricción severa y fracturas en el esmalte (37,38).

Se ha visto que la discoloración no está relacionada con el tipo de OI, pero los niños con discoloración amarillo-marrón tienen mayor atricción y más fracturas del

esmalte que aquellos con discoloración opalescente-grisácea, por lo que el color dental en la DI es un signo clínico predictivo para evaluar la necesidad de tratamiento odontológico (16,38,39).

La prevalencia de DI varía en función del tipo de OI. En la OI tipo I el rango está entre un 8% y un 40% de los pacientes, en la OI tipo III entre un 43% y un 82% de los pacientes y en la OI tipo IV entre un 37% y el 100% de los pacientes (37). Los factores que pueden contribuir a esta discrepancia, son por ejemplo la inclusión de más de un miembro de la familia o que la DI sea considerada con criterios clínicos y/o radiológicos (39).

Conviene señalar que la DI es más frecuente y severa en dentición temporal que en dentición permanente, y los dientes de estos pacientes habitualmente presentan anomalías radiológicas o histológicas, incluso cuando son aparentemente normales a la exploración clínica (13,38).

Para una minoría de pacientes, aunque la dentición temporal pueda estar afectada, la DI puede no estar presente clínicamente en dentición definitiva, pero no se puede predecir en que pacientes podría ocurrir (39).

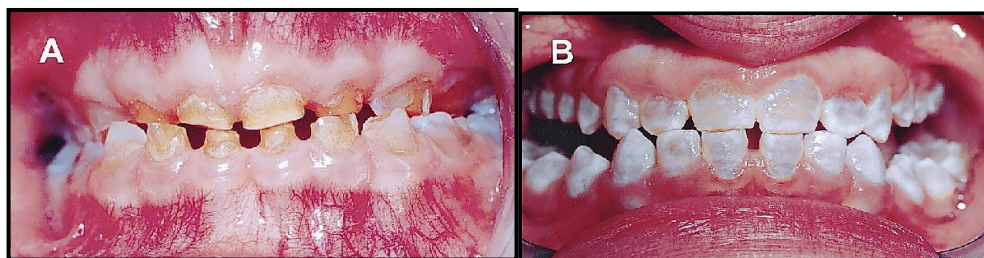


Figura 12. A. DI en dentición primaria con atricción y fracturas del esmalte. **B.** DI en dentición permanente con mordida abierta posterior bilateral. Tomada de O'Connell (38).

Radiográficamente, las coronas de los dientes son bulbosas, con una constricción cervical marcada; las raíces se ven cortas, y la cámara pulpar puede llegar a obliterarse con el tiempo, con una pérdida de respuesta a la estimulación en el diente. El esmalte es normal en grosor y radiodensidad (37,38).

INTRODUCCIÓN

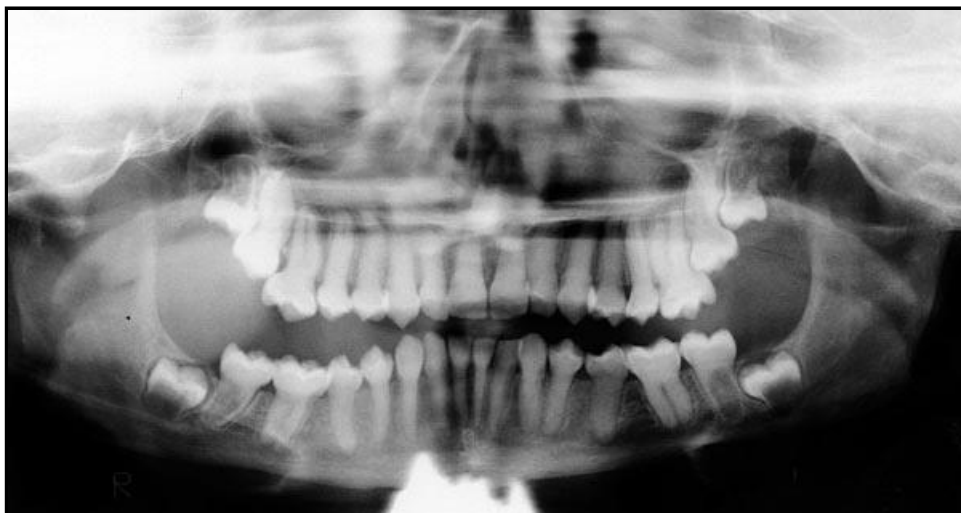


Figura 13. Radiografía panorámica de paciente de 14 años con DI tipo I. Tomada de O'Connell (38).

El examen histológico de los dientes podría mostrar una reducción o ausencia de túbulos dentinarios y una dentina poco mineralizada (37). No se encuentran diferencias histológicas entre los tipos de OI (39).

Existen estudios que relacionan la DI con las anomalías de la UCC, como el de Sillence en 1994, donde encuentra que la OI tipo IV que tiene DI tienen unas cinco veces mayor riesgo de tener impresión basilar que los que no tienen DI, luego puede ser un factor predictivo de patología (40).

Engelbert observó impresión basilar en 8 de 47 niños principalmente en OI tipo III y IV, y encontró una gran asociación con la presencia de DI (41).

Los últimos estudios, descritos posteriormente como estudios más relevantes relacionados con la UCC y OI, no encuentran relación estadísticamente significativa entre la DI y las anomalías de la UCC.

Problemas oclusales

Los problemas oclusales más importantes incluyen la maloclusión clase III, que aparece entre el 70% y el 80% de los pacientes con OI de tipos III y IV, pudiéndose acompañar con mordida cruzada o mordida abierta anterior y/o posterior (37, 38).

Además, se ha demostrado, que las maloclusiones son significativamente más severas en pacientes con OI que en grupos control (42).

Estudios de casos y controles realizados con cefalometrías en estos pacientes, establecen que los niños con OI (tipos III y IV) presentan prognatismo mandibular posiblemente causado por una falta de desarrollo vertical de las estructuras dentoalveolares y del proceso condilar; mayor rotación antihoraria mandibular, una relación oclusal clase III más prominente, altura facial más corta y aplanamiento del ángulo de la base del cráneo, en relación con niños sanos (43, 44).

La presencia de alteraciones en la cronología de la erupción es una patología relativamente frecuente en estos pacientes. Se ha publicado un retraso en la erupción dental en el 21% de los pacientes con OI tipo III, mientras que el 23% de los tipo IV presentaban un desarrollo acelerado (38).

El retraso de la erupción se relaciona también con el tratamiento con bifosfonatos (45).

Además, aproximadamente un 30% de los pacientes con los tipos III y IV de OI tienen erupción ectópica, siendo la impactación de los primeros o segundos molares permanentes el hallazgo principal (37, 38).

Estas repercusiones craneofaciales, determinan que el odontólogo debe estar integrado de forma muy precoz en el equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes. Desde esta posición de privilegio y a partir de las herramientas diagnósticas habituales para el estudio de las anomalías del desarrollo craneofacial (radiografías panorámica y lateral de cráneo), su labor diagnóstica puede y debe extenderse a la evaluación de otras áreas craneofaciales afectadas.

5 ANTECEDENTES

5.1 Anomalías de la unión craneocervical en OI

Las anomalías de la unión craneocervical, también denominadas anomalías de la base del cráneo, son una de las complicaciones más importantes de la OI.

Etiología

El origen de éstas es aún desconocido. Sin embargo, parece que la deformación del cráneo se debe a un ablandamiento del hueso o a microfracturas repetidas en la región del foramen magnum (46). Como resultado se produce una invaginación de los cóndilos del occipital, con elevación del suelo de la fosa craneal posterior donde los márgenes del foramen magnum se curvan hacia arriba y se produce una disminución en la altura de la base del cráneo. El clivus se orienta horizontalmente, creando un ángulo de la base del cráneo obtuso y la punta del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) se sitúa más craneal de lo normal restringiendo aún más el espacio dentro de la fosa posterior. Todo ello puede llegar a causar una compresión del tallo cerebral y de la médula espinal dentro del foramen magnum, ocasionando como resultado consecuencias neurológicas concomitantes (47-49).

Los nervios craneales inferiores se estiran y distorsionan. Hay una dinámica alterada del líquido cefalorraquídeo, así como compresión medular directa e insuficiencia vascular (48).

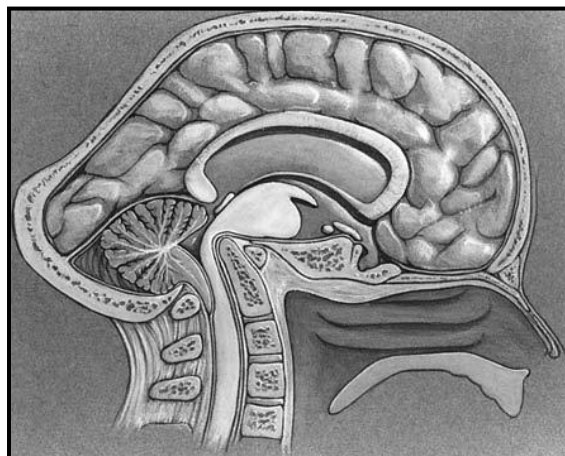


Figura 14. Invaginación basilar en OI. Tomada de Sawin 1997 (50).

ANTECEDENTES

Tipos

Esta posición más elevada de la columna cervical con respecto a la base del cráneo se denomina impresión basilar o invaginación basilar. Aunque en la actualidad existe una tendencia a utilizar estos términos indistintamente, la literatura clásica generalmente las diferencia por el origen congénito o adquirido (46).

Se llama impresión basilar o impresión basilar primaria a una anomalía congénita frecuentemente asociada con otros defectos vertebrales como fusión atlanto-occipital, hipoplasia del atlas, arco posterior del atlas bífido y anomalías del odontoides. El síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Conradi, síndrome de Goldenhar, malformación de Chiari tipo I, síndrome de Larsen, el síndrome de Morquio, Síndrome de Pierre-Robin, displasia congénita espondiloepifisiaria y el síndrome de Weaver se asocian a esta patología (51,52). También se describen acondroplasia, disostosis cleidocraneal, deformidades de Sprengel relacionadas con la impresión basilar primaria. (49,53). El síndrome de Down tienen una incidencia de 14-20% de inestabilidad atlantoaxial (54).

La invaginación basilar o impresión basilar secundaria, es una deformidad adquirida que se desarrolla a lo largo de la vida. Generalmente se atribuye a un ablandamiento de las estructuras óseas de la base del cráneo. Esto se puede observar en enfermedades como la histiocitosis X, osteomalacia, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, neurofibromatosis, síndrome de Hurler, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y OI, entre otras (47, 49, 52, 53).

Además, de las dos anteriores, en pacientes con OI la anomalía de la base del cráneo más habitual es la platibasia. Es el término usado en referencia al aplanamiento de la base del cráneo. Aunque la platibasia puede estar presente en pacientes con invaginación e impresión basilar, esta condición puede existir en ausencia de las otras anomalías (49).

Kovero y cols., tras analizar la anatomía de la base del cráneo en cefalometrías laterales obtenidas en pacientes adultos con OI y sanos, separan claramente las definiciones de invaginación basilar, impresión basilar y platibasia (55).

Invaginación basilar: protrusión del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) dentro del foramen magnum (55).

Impresión basilar: condición en la que el proceso odontoide del axis está posicionado por encima de los bordes caudales del cráneo, sin llegar a penetrar en el interior del foramen magnum (55).

Platibasia: anomalía morfológica en la que se produce un aplanamiento de la base craneal anterior (55).

Para determinar si existen estas condiciones, se utilizan criterios radiológicos que describiremos posteriormente.

Epidemiología

Hasta hace relativamente poco tiempo, la asociación publicada entre OI y anomalía basilar se consideraba rara. Además, se presuponía que ocurría igualmente en todos los tipos de OI. Sin embargo, el incremento del conocimiento junto con la mejora en las técnicas de neuroimagen, ha permitido poder examinar y detectar esta condición (56).

Ahora se sabe que las anomalías de la unión craneocervical son más comunes en las formas más graves de OI, con un rango de prevalencia que oscila desde ser poco conocido hasta el 37%. Esto puede deberse al hecho de que la deformidad craneoespinal en la OI es habitualmente asintomática (46,47,57).

Sillence, publica en el año 1994 que, de su muestra de pacientes con OI tipo III y IV, el 30% tenía evidencias radiológicas de anomalía basilar, pero sólo un tercio de estos pacientes eran sintomáticos (40).

La adolescencia (11-15 años) es la edad más común para la presentación de anomalías de la UCC, ya que se evidencia que esta etapa es el momento en el que hay mayor progresión de impresión basilar en aquellos niños susceptibles a presentar patología (48).

ANTECEDENTES

McAllion y Patterson, en 1996, examinaron las causas de muerte en pacientes con OI excluyendo la forma perinatal (OI tipo II). De los 37 pacientes con OI incluidos en el estudio, los pacientes con OI tipo I y tipo IV a menudo tenían una esperanza de vida normal y murieron de patologías no relacionadas con su enfermedad basal, como el infarto de miocardio y enfermedades malignas. En el tipo III, estaba claro que la OI contribuyó significativamente a la muerte, especialmente por muerte respiratoria y por invaginación basilar. En seis de los 37 pacientes encontraron que la compresión cerebral estaba directa o indirectamente relacionada con su fallecimiento (58).

Diagnóstico clínico (síntomas)

La disfunción neurológica puede ser resultado de varios mecanismos que incluyen una compresión neural directa, insuficiencia vascular (arterial o venosa), y/o alteraciones de la dinámica del fluido cerebroespinal (50).

Los síntomas neurológicos que puede presentar un paciente como resultado de una anomalía en la base del cráneo son muy diversos, de forma típica comienzan insidiosamente progresando despacio, permanecen de forma estacionaria y rara vez remiten (59).

Estos síntomas incluyen (47,50,56):

- Dolor de cabeza característicamente occipital y desencadenado por tos/risas;
- Nistagmus, movimiento constante, repetitivo e involuntario de los ojos;
- Disfagia, dificultad para la deglución;
- Pérdida de audición repentina;
- Insensibilidad facial;
- Neuralgia del trigémino (60);
- Hiperreflexia, aumento de los reflejos osteotendinosos;
- Debilidad o pérdida de sensibilidad en las piernas y/o en los brazos;
- Ataxia, pérdida de coordinación;
- Vértigo o desequilibrio desencadenado por un movimiento de la cabeza;
- Apnea del sueño;
- Incontinencia urinaria;
- Convulsiones;

- Alteración de la conciencia.

Menezes y cols. forman uno de los grupos de investigación más importantes del estudio de patologías de la UCC a nivel mundial. Publican en el año 2008 cinco artículos en la revista *Child's Nervous System*, con su experiencia acerca de 2000 niños que acudían al departamento de Neurocirugía de la Universidad y Hospital de Iowa, USA, evaluados por padecer anomalías de la UCC.

Concretamente en su muestra (evaluada entre 1985 y 2005), tienen 25 pacientes con OI. Los síntomas y signos incluyen dolor de cabeza occipital, disfunción de pares craneales VIII, IX y X, la disfagia, la dificultad respiratoria, debilidad y ataxia (48).

Para evaluar la causa, la frecuencia y las características del vértigo en OI, Kuurila y cols. examinaron 42 pacientes con OI de edad media de 38,8 años (rango 20-69 años). De ellos, nueve pacientes (21%) presentaban una anatomía de la base del cráneo anormal (impresión y/o invaginación basilar); 22 pacientes (52,4%) referían vértigo, la mayoría de corta duración; seis de los nueve pacientes con anatomía basilar anormal tenían vértigo (66,7%), mientras 16 pacientes con anatomía de la base del cráneo normal (51,6%) sufrían vértigo. Por lo que se puede decir que los pacientes con anomalías de la UCC tienden a tener más vértigo que pacientes con una base craneal normal, pero los resultados no son estadísticamente significativos ($p=0,22$) (61).

Sin embargo pacientes con anomalías de la UCC tenían más síntomas subjetivos derivados del sistema nervioso central que los pacientes con base craneal normal ($p=0,036$). Estos síntomas consistían en ataques de síncope, visión borrosa o diplopía, disartria, alteraciones en la sensibilidad de la piel de la cara o anomalías en la función nerviosa craneal (61).

Estos síntomas son frecuentemente progresivos, y pueden llegar a producir un deterioro neurológico rápido, dificultad respiratoria o incluso la muerte (47,48).

La paciente más joven con síntomas neurológicos de impresión basilar encontrada en la literatura fue el caso clínico de una niña con OI de 3 años de edad. Tras confirmar el diagnóstico radiográficamente, y con motivo de la sintomatología que

ANTECEDENTES

presentaba, se le intervino quirúrgicamente, y, cuatro años después terminó teniendo que utilizar una silla de ruedas (62).

También se han descrito casos de muerte por constricción del foramen magnum en estos pacientes (63).

Por ello es importante analizar las anomalías de la unión craneocervical en pacientes con OI, ya que la edad de presentación puede llegar a ser muy temprana (48,64).

Además de los signos y síntomas clínicos, se sugieren numerosos métodos basados en mediciones para el diagnóstico o la confirmación de anomalías de la base del cráneo.

Diagnóstico radiológico (estudio por imagen de la UCC)

La unión craneocervical, occipitocervical o craneovertebral es una transición compleja entre el cráneo y la columna cervical superior, y el cerebro y la médula espinal respectivamente. Así, cualquier anomalía en el hueso de la unión craneocervical implicaría no sólo a las estructuras óseas, sino también al sistema nervioso (1,49).

Por ello, las herramientas diagnósticas de elección para la confirmación de una patología a nivel de esta unión, son la tomografía computerizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La TC define la anatomía y patología ósea de la UCC y la RM sirve para evaluar tejidos blandos, estructuras neurológicas y ligamentos (49,65). La RM es considerada como el procedimiento con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica (4).

Aun así, las radiografías laterales de cráneo (LC) se utilizan mucho con propósitos de análisis y estudios epidemiológicos (55).

Además, las LC se recomiendan con el propósito de realizar una evaluación inicial simple, económica y de baja radiación en pacientes de riesgo, como es el caso de los pacientes con OI (66).

Se han publicado artículos en revistas de ortodoncia que enfatizan la importancia de estar familiarizado con la anatomía vertebral, ya que a este nivel, se podrían encontrar hallazgos casuales en pacientes sin ningún tipo de patología de base (67).

Si existe algún indicio de anomalía a este nivel en la radiografía convencional, quedaría justificado el solicitar un estudio por imagen más avanzado para investigarlo mediante TC y/o RM (2,65,68).

En concreto, la RM cerebral es el método de elección para evaluar la herniación tonsilar, un estadio temprano de desarrollo de un siringe (quiste en la médula espinal), y cambios en la fosa craneal posterior, todos ellos posibles indicadores de intervención quirúrgica. Si dejamos estos signos sin tratar, pueden llevar a un deterioro neurológico rápido, a dificultad respiratoria e incluso a la muerte repentina (58, 69).

Actualmente se conoce que los valores de las relaciones anatómicas encontrados en la UCC, son independientes de la modalidad de la imagen. Los puntos anatómicos situados en el plano sagital medio para el análisis de las anormalidades basilares, están localizados de forma similar en LC, en TC y RM del plano sagital medio (55).

Las anomalías de la base del cráneo se han diagnosticado radiográficamente con ayuda de una craneometría. La craneometría utiliza una serie de líneas y ángulos para definir las relaciones anatómicas de la unión craneocervical. Estas líneas sirven para realizar medidas lineales, que denotan la extensión de la protrusión de la punta del proceso odontoide dentro del foramen magnum, y medidas angulares, para determinar el aplanamiento de la base del cráneo (70).

Los puntos de referencia anatómicos, los parámetros y las relaciones que se describieron inicialmente en la radiografía convencional, y que forman la base para la craneometría occipitocervical, se han extrapolado para su uso con la TC y la RM (2).

Las líneas más comunes para estudiar estas anomalías son las líneas de Chamberlain, McGregor modificada y McRae. En el presente estudio, además de éstas, se han estudiado las líneas de Kovero, Wackenheim-clivus, Ranawat, Ranawat modificada y la de Redlund-Jonhell. Así mismo, el ángulo más estudiado es el ángulo

ANTECEDENTES

de la base del cráneo. Nosotros además hemos incluido, el ángulo craneovertebral, el de Arponen, el clivus-canal y el de Boogard. Todos estos parámetros se describen más detalladamente en el apartado "material y método".

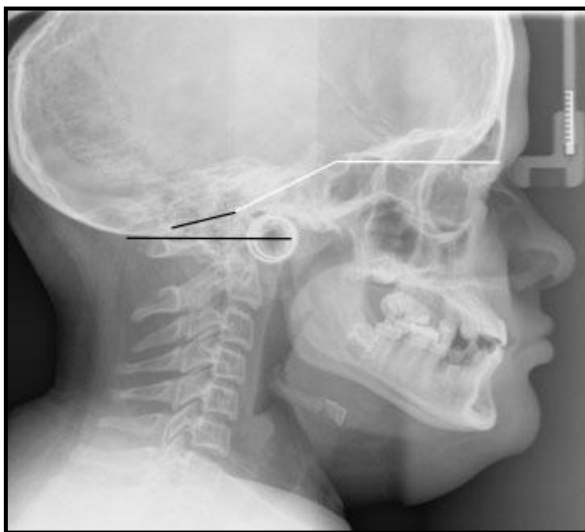


Figura 15. Radiografía de niña de 13 años con OI tipo III que presenta impresión basilar y platibasia. Las líneas de referencia de McRae y Kovero se indican en color negro y el ángulo de la base craneal anterior en blanco. Tomada de Arponen 2012 (57).

Se ha de mencionar que existen otras variables radiográficas para evaluar la UCC, como el índice de Klaus, el ángulo de omega, el ángulo de Bull, el ángulo basal de Welcher, Powers ratio...en la radiografía lateral y las líneas de Fischgold bimaistoidea y bidigástrica... en la radiografía frontal (2,49,50,59,71-74). Todos ellos se han estudiado tanto en LC, como en pruebas por imagen más complejas. Se ha decidido no incluirlos en este estudio, ya que en las publicaciones consultadas en relación a la OI y la UCC, no habían sido documentados previamente.

Tratamiento

Las indicaciones del enfoque no quirúrgico surgen en el paciente joven con una unión craneocervical inestable. En estos pacientes, se utilizan corsés a medida para evitar la compresión secundaria (75).

Los factores que se tienen en cuenta para el tratamiento quirúrgico de las anomalías craneocervicales son: (1) la etiología del proceso patológico, (2) reducibilidad de la lesión ósea, es decir, la capacidad de restaurar la alineación anatómica aliviando de este modo la compresión de la unión cervicomedular, (3) la identificación de compromiso vascular y nervioso, y (4) el estado de la unión craneocervical en desarrollo (75).

El objetivo principal del tratamiento es aliviar la compresión en el cruce cervicomedular. Por lo tanto, la estabilización es de suma importancia en las lesiones reducibles para mantener la descompresión neural (75).

Existen casos clínicos publicados en la literatura de intervenciones quirúrgicas realizadas a pacientes con OI que presentan anomalías en la base craneal (50,76-81).

Uno de ellos es la publicación de Hansen y cols. en el año 2008, donde a una paciente de 26 años con OI tipo IV que padecía una impresión basilar significativa, le realizan una cirugía para descomprimir la región medular. Se ha querido resaltar este caso, porque a la paciente le diagnosticaron radiográficamente la anomalía de la base del cráneo a los 10 años, pero no fue hasta los 26, cuando presentaba síntomas concomitantes como dolor de cabeza intenso que se exacerbaba con la risa o la tos, vértigo, falta de equilibrio, disartria, disfagia y deterioro en la función de la mano, cuando se le intervino quirúrgicamente (82).

El tratamiento quirúrgico de la columna puede estar indicado en pacientes con deformidad espinal progresiva así como en aquellos con impresión basilar sintomática (83).

Los criterios para la cirugía en un paciente joven incluyen, además del diagnóstico radiológico, síntomas discapacitantes que pueden indicar progresión de la enfermedad (82).



Figura 16. Radiografía postoperatoria de un paciente con OI después de 3 años de una cirugía descompresiva de la UCC.

Tomada de Imagama (80).

ANTECEDENTES

5.2 Antecedentes bibliográficos más relevantes

Los antecedentes bibliográficos más destacados que hemos encontrado sobre el estudio de la unión craneocervical en niños o en pacientes con OI son, por orden de publicación de más antiguo a más reciente:

En primer lugar Janus y cols. en el año 2003, publican en la revista *European Journal of Radiology* un trabajo titulado: “Osteogénesis imperfecta en la infancia: Resonancia magnética de la impresión basilar”. Su muestra englobaba 130 pacientes con OI entre 0 y 18 años que acudían al Hospital Infantil de Wilhelmina, Utrecht, Países Bajos (46).

A los pacientes con OI que acudían por primera vez al Hospital Infantil de Wilhelmina, se les realizaba una LC con un protocolo estandarizado. Si el paciente refería patología neurológica se tomaba una nueva radiografía, y en los tipos III y IV, de mayor severidad, se repetía la radiografía lateral una vez cada año (46).

Ante la sospecha de impresión basilar en la LC, o cuando los puntos craneométricos eran difíciles de distinguir, se indicaba una RM (46).

De los 130 pacientes con OI, en 13 se sospechó impresión basilar basándose en la “protrusión del proceso odontoide por encima de las líneas de Chamberlain y McGregor” en LC. En ocho de esos 13 pacientes la impresión basilar podía ser confirmada por RM (siete pacientes con OI tipo III y un paciente con OI tipo IV). La media de edad en esta primera detección de impresión basilar con RM fue de 8,4 años, con un rango de 6,4-10,1 años. En estos niños se repitió regularmente la RM, con una media de tres pruebas por paciente (rango entre 1-5). El paciente que sólo tenía una RM no se incluyó en la parte que concierne a la progresión de la impresión basilar (46).

En estos siete pacientes se llevó a cabo un seguimiento de la impresión basilar por RM (media: 5 años; rango: 2-6 años) y ninguno de los niños desarrolló signos o síntomas neurológicos en ese tiempo. No se observó tampoco ningún hallazgo intracraneal en la investigación subsecuente, aunque en un niño la línea de Chamberlain

incrementó de 8 mm (primera resonancia magnética) a 15 mm (última resonancia magnética), y también su ángulo basal se incrementó de 165° a 170° (46).

Encontraron que el ángulo basal era más obtuso de media en la población con OI comparada con el ángulo en la población normal: 168°, rango 160°-175° (46).

El segundo estudio a destacar es el realizado por Kovero y cols. en el año 2006. Publican una investigación en la revista *Journal of Neurosurgery*, donde comparan las mediciones que se realizan para diagnosticar anomalías de la base del cráneo en radiografías laterales de cráneo de 54 pacientes adultos con OI, con 108 adultos sanos que toman como controles. En este estudio describen la línea que hemos denominado “Línea de Kovero” (55).

Se realiza en las facultades de odontología de las Universidades de Helsinki y Turku, Finlandia. Allí, obtuvieron radiografías laterales estandarizadas como parte del seguimiento médico en 54 pacientes con OI (edad media 36,4 años \pm 12,2; rango edad: 16-69 años). Ninguno de los pacientes había tomado bifosfonatos (55).

Para los controles utilizaron radiografías laterales de cráneo de 51 pacientes adultos, previamente no seleccionados para otro estudio y 57 adultos con problemas oclusales que solicitaban atención ortodóncica. Estas personas estaban sanas. Total: 108 adultos (edad media 32,8 años \pm 10,3; rango: 18-59) (55).

Como signo de invaginación basilar el proceso odontoide sobresalía dentro del foramen magnum o alcanzaba el nivel del foramen magnum en el 22,2% de los pacientes con OI. Platibasia (que lo definían con un ángulo base craneal anterior $> 146^\circ$) se presentó en 11,1% de los pacientes (55).

Concluyen que las medidas umbral previamente utilizadas para diagnosticar anomalías basilares en pacientes con OI son demasiado bajas; estos valores exceden en este estudio en una proporción significativa (entre 6,5 y 7,4%) a los controles, por consiguiente, existe la necesidad de ser reevaluado (55).

ANTECEDENTES

Para entender mejor el curso de desarrollo de las anomalías basilares y definir sus criterios diagnósticos en niños con un crecimiento normal, Arponen y cols. se propusieron analizar los cambios que se producen en las dimensiones verticales de la unión craneocervical a lo largo del tiempo, así como en las angulaciones de la base craneal anterior (84).

Para ello, analizaron LC de una serie de sujetos sanos caucásicos, que participaron en un estudio de crecimiento longitudinal en Helsinki. Aleatoriamente seleccionaron 53 sujetos con, por los menos, 5 radiografías laterales obtenidas durante su crecimiento. El estudio de cohorte consistió en 30 niñas y 23 niños con entre 5 y 8 radiografías tomadas a diferentes edades. Su edad media eran 6,4 años (rango: 3,4-9,8 años) al comienzo y de 22,4 años (rango: 17,5-25,7 años) cuando se tomó la última imagen. En total analizaron 308 radiografías (84).

Midieron el ángulo de la base craneal anterior y las distancias perpendiculares del proceso odontoide a cuatro líneas de referencia (Chamberlain, McGregor, McRae y Kovero) (84).

Evaluaron cómo las dimensiones de la unión craneocervical cambiaban en sujetos con crecimiento normal. En algunos sujetos, se incrementó la medición durante el crecimiento mientras que en otros disminuyó, o periodos de incremento y disminución alternativos. Luego pueden darse variaciones individuales significativas en las mediciones en la base del cráneo durante el crecimiento (84).

El hecho de que en un mismo paciente la posición del proceso odontoide en relación a las estructuras de la base del cráneo, puede tener movimientos alternativos hacia arriba y hacia abajo, es importante tenerlo en mente cuando se examinan y se siguen a estos pacientes. Sin embargo, una desviación notable de los valores normales documentados sugiere un desarrollo patológico de la unión craneocervical (84).

Demuestran que la edad es relevante en sujetos en crecimiento cuando evaluamos la anatomía de la base del cráneo y proporcionan unos valores de referencia específicos normales apropiados a la edad desde los 4 años para el ángulo de la base craneal anterior, así como para las mediciones de Chamberlain, McGregor y Kovero.

Un rango de $\pm 2,5$ desviaciones estándar se considera un límite apropiado para evaluar este propósito (84).

Finalmente concluyen que estudios de la unión craneocervical en pacientes menores de 9 años deberían ir acompañados, por lo menos, con controles con edades apropiadas (84).

El estudio que se ha revisado con mayor número de pacientes con OI es el de Cheung y cols., de la Universidad de Canadá, en colaboración con la Universidad de Helsinki. Se publicó en noviembre de 2011 en la revista *Journal of Bone and Mineral Research* bajo el título “Anomalías de la base del cráneo en OI: determinantes fenotípicos y genotípicos” (68).

Su objetivo principal era conocer qué características clínicas estaban asociadas con la frecuencia de anomalías en la base craneal en la OI, comparando los resultados cefalométricos de pacientes con OI con sujetos sanos y los hallazgos relacionados con los descriptores clínicos de enfermedad (68).

Sus pacientes con OI fueron examinados en el Hospital Infantil de Montreal, entre octubre de 1999 y abril de 2008, donde se les realizó por lo menos una LC a la edad de 3 años o mayores, ya que las referencias cefalométricas no son válidas en niños menores de esta edad. Examinaron un total de 187 pacientes con OI (edad media 12 años, rango: 3,4-47; 96 mujeres y 91 hombres) y 191 sujetos sanos (edades entre 3 y 59 años; 103 mujeres y 88 hombres) (68).

Midieron el ángulo de la base craneal anterior y las distancias perpendiculares del proceso odontoide a cuatro líneas de referencia (Chamberlain, McGregor, McRae y Kovero) como en el estudio explicado previamente (68).

De los 191 controles sanos, se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos de edad en las mediciones de McRae, Chamberlain, McGregor y Kovero. Sin embargo, después de los 9 años estas medidas se mantienen constantes. El ángulo de la base craneal anterior no varía significativamente con la edad. Las mediciones de McRae fueron negativas en todos los controles (68).

ANTECEDENTES

En general, obtuvieron que de los pacientes con OI, el 22% tenían por lo menos una medición de la base del cráneo inequívocamente anormal. Cuatro pacientes tenían invaginación basilar aislada, siete de ellos impresión basilar aislada, 25 platibasia aislada, cuatro combinación de dos de las tres condiciones y un paciente tenía las tres condiciones (68).

Una observación importante de este estudio, es que la variable altura es el predictor más fuerte de las anomalías de la base del cráneo. Se debe, probablemente, al hecho de que la altura es una medición continua que proporciona información más precisa de la severidad de la enfermedad, más que el tipo de OI, tipo de mutación de colágeno, o características clínicas dicotómicas como la presencia o ausencia de dentinogénesis imperfecta. Así, se debería sospechar de una anomalía de la base del cráneo, especialmente en pacientes de estatura baja que presenten signos y síntomas como el dolor de cabeza o insensibilidad facial (68).

Hemos seleccionado otro estudio interesante publicado también por Arponen y cols., en la revista *Journal of Bone and Mineral Research* en mayo de 2012. Su objetivo era analizar la prevalencia y el curso natural de las anomalías de la unión craneocervical en pacientes con OI durante su crecimiento (57).

Para ello analizan radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas de 76 pacientes (37 hombres y 39 mujeres), con los tres tipos de OI (47 tipo I, 13 tipo III y 16 tipo IV), de entre 0 y 39 años. En total estudian 150 imágenes (143 LC y 7 RM) y las comparan con sus controles sanos teniendo en cuenta la edad (57).

Basándose en observaciones previas que indican que las mediciones de la base del cráneo son dependientes de la edad en los niños pequeños, utilizaron grupos control con edades similares. Utilizaron valores de radiografías laterales de cráneo de 53 pacientes de su estudio previo (84), y además añadieron a estos 15 niños sanos de 0 a 3 años a los que se les realizó una radiografía lateral de cráneo por sospecha de fracturas craneales accidentales que afectaban a la calota o a la cara, pero no a las estructuras de la base del cráneo. El total de imágenes control fue de 324 (57).

Utilizaron, como criterio de invaginación basilar, la protrusión de la apófisis odontoides dentro del foramen magnum. Para el diagnóstico de platibasia, el ángulo de la base craneal anterior, y finalmente, para evaluar la impresión basilar utilizaron la línea de Kovero y un nuevo ángulo no sensible a la magnificación radiográfica. Este ángulo se define por la intersección de la línea de Kovero y una línea dibujada de la punta del proceso odontoide al punto más inferior de la curva del occipital (punto M) (57).

De todos los pacientes con OI que estudian en su muestra, el 37% tenía algún tipo de anomalía de la base del cráneo, el 13% invaginación basilar, el 15% impresión basilar y el 29% platibasia, siendo esta última la anomalía más prevalente en individuos en crecimiento. A nivel de todo el grupo no se encontraron evidencias de la progresión de la patología de la unión craneocervical con la edad (57).

Arponen y cols. también quisieron evaluar la hiper movilidad articular en los pacientes con OI para determinar si era un marcador predictivo de las complicaciones espinales, escoliosis y de las anomalías de la unión craneovertebral (85).

Para ello, evalúan retrospectivamente radiografías de 47 pacientes con OI entre 1 y 19 años, algunos de ellos tratados con bifosfonatos. Para el diagnóstico de anomalía de la UCC utilizan tres parámetros, la línea de Mc Rae para invaginación basilar, el ángulo de Arponen para impresión basilar y el ángulo de la base del cráneo para platibasia (85).

De los 47 pacientes, 12 (26%) presentaban por lo menos una anomalía de la base del cráneo. A nivel radiográfico se diagnosticó invaginación basilar en 7 pacientes, impresión basilar en 8 y platibasia en 9 de los niños. La presencia de complicaciones espinales fue independiente del tratamiento con bifosfonatos y de la hiper movilidad articular. Encontraron hiper movilidad articular en el 70% de los pacientes. Finalmente concluyen que la hiper movilidad es un predictor pobre de anomalías de la UCC (85).

El último estudio publicado al respecto es el de Arponen y cols. este mismo año en la revista J Neurosurg Pediatr, con el objetivo de analizar si el tratamiento con

ANTECEDENTES

bifosfonatos, usado para mejorar la estructura del hueso, podría prevenir también el desarrollo de la patología de la unión craneocervical en niños con OI (86).

Para ello analizan la morfología de la base craneal en radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas sagitales (94 imágenes), de 39 pacientes con OI entre 0-25 años tratados con bifosfonatos. Comparan los resultados con valores de pacientes control de la misma edad y con valores de pacientes con OI que no habían recibido tratamiento con bifosfonatos. Además, en 22 pacientes pudieron realizar un estudio longitudinal, ya que disponían de registros con un periodo de seguimiento de 7,6 años (86).

De los pacientes con OI leve, el 25% exhibía una anomalía de la base del cráneo. De aquellos con OI moderada el 70% tenía una anomalía, y de los pacientes con OI severa el 78%. En total, 13 (33%) de los 39 pacientes tenía por lo menos una anomalía de la base. Platibasia era el diagnóstico más prevalente. De aquellos con platibasia, el 33% tenía otra anomalía de la base craneal. Un análisis de regresión logística sugirió que un mayor riesgo de impresión o invaginación basilar se correlacionaba con la severidad de la OI, con una edad tardía del establecimiento de la medicación y con una duración corta del tratamiento. No hubo asociaciones significativas entre el sexo, la edad, el peso de los pacientes o la dosis acumulada de bifosfonatos con tener una anomalía de la base craneal (86).

También describen que 8 pacientes presentaban una anomalía de la base craneal antes del inicio del tratamiento con bifosfonatos. En 4 de ellos, la patología persistió. La impresión e invaginación persistieron en el seguimiento, mientras que la platibasia no se diagnosticó en 4 pacientes previamente diagnosticados con ella. La invaginación e impresión basilar no se diagnosticaron en menores de 3 años incluso previo al comienzo del tratamiento. La platibasia, sin embargo, estaba presente desde el nacimiento, sugiriendo un desarrollo prenatal (86).

En 8 pacientes el tratamiento de bifosfonatos comenzó cuando tenían menos de 3 años. Ninguno de estos pacientes desarrolló impresión o invaginación basilar durante el seguimiento (1-8 años) (86).

De los 13 pacientes con anomalías de la base del cráneo, solo 3 experimentaron síntomas relacionados (86).

En este estudio, tanto longitudinal como transversal, encontraron una prevalencia de anomalías de la base del cráneo de los 39 pacientes tratados con bisfosfonatos, similar a la prevalencia de sus estudios previos de pacientes con OI en crecimiento que no habían sido tratados con bisfosfonatos, con los mismos valores límites y con antecedentes comparables clínicos y étnicos (86).

Ninguno de los pacientes tuvo osteonecrosis de la mandíbula como complicación del tratamiento con bifosfonatos (86).

Su estudio corrobora las recomendaciones previas de realizar un screening radiológico a todos los pacientes pediátricos con OI antes de la edad escolar, después se hará un protocolo individualizado de seguimiento en pacientes con hallazgos anormales y/o síntomas neurológicos (86).

La patología de la base craneal se puede desarrollar a pesar del tratamiento con bifosfonatos. Un inicio precoz de los bifosfonatos puede retrasar el desarrollo de esta patología. Habría que realizar un seguimiento de la morfología de la UCC especialmente en las formas severas de OI (86).

6 JUSTIFICACIÓN

Los niños con OI que acuden habitualmente al odontólogo, lo hacen en su mayoría por sus alteraciones del desarrollo dentario y también por sus problemas de maloclusión. Por ello, se hace necesario solicitar como prueba complementaria una radiografía lateral de cráneo para, mediante el análisis cefalométrico, estudiar la morfología y el crecimiento del cráneo y la región facial, imprescindibles para un correcto diagnóstico ortodóncico y planificación del tratamiento. Sin embargo los estudios cefalométricos más comúnmente utilizados, se olvidan habitualmente del área de unión que se sitúa entre la base del cráneo y la columna, denominada, unión craneocervical (66).

Esta área tiene especial importancia en la OI, ya que, además de describirse en la literatura una elevada prevalencia de las anomalías basilares en estos pacientes, de hasta el 37%, las deformaciones de la base del cráneo pueden comprimir el tallo cerebral con consecuencias neurológicas potencialmente severas e incluso llegar a ser letal (66).

Aunque estas secuelas últimas son afortunadamente infrecuentes, se trata de consecuencias lo suficientemente importantes como para que se les preste atención.

Desafortunadamente, en estudios previos habitualmente falta información de medidas de estructuras de forma paralela en controles voluntarios (55). Los datos de las dimensiones normales de la unión craneocervical y los cambios que se producen con el crecimiento en niños sanos, aun siendo un requisito previo para un diagnóstico preciso y una mejor comprensión del desarrollo de las anomalías basilares, han sido escasos (84).

Entender la variación normal en las relaciones anatómicas y el efecto del crecimiento en la unión craneocervical, es crucial para el diagnóstico de condiciones patológicas en esta área. La invaginación basilar y la impresión basilar pueden tener origen en alteraciones esqueléticas ya desde la infancia (66).

De hecho, se evidencia que la adolescencia es la época en la cual puede haber progresión de la impresión basilar en estos niños susceptibles de tener anomalías de la unión craneovertebral, y, una intervención temprana puede prevenir el avance progresivo de la anomalía basilar significativa que conduce a la mortalidad (48).

7 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo:

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad genética que causa fragilidad y deformidades de las estructuras óseas como cráneo y columna vertebral. Se han descrito en los afectados un aplanamiento de la base anterior del cráneo y protrusión de las vértebras más superiores en el foramen magno, con compresión asociada del tronco cerebral, que puede conducir a una variedad de síntomas neurológicos e incluso a la muerte.

Al tratarse de una complicación progresiva de la enfermedad, consideramos que es posible anticipar qué niños pueden requerir un control neurológico más estrecho, en base al estudio de la anatomía de la base del cráneo a partir de sus radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas de cerebro.

Objetivo general:

- Examinar la unión craneocervical de una muestra de niños con diferentes tipos de OI, en tratamiento con bifosfonatos, en radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas cerebrales, a partir de las medidas de referencia estándar.

Objetivos específicos:

- Estudiar la unión craneocervical de niños con OI por medio de sus radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas cerebrales.
- Comparar los hallazgos con una muestra control de niños sanos.
- Establecer las posibles diferencias en razón del tipo (grado de severidad) de OI.
- Analizar los cambios que se producen en la UCC en los rangos de edad estudiados.
- Determinar qué medidas de referencia utilizadas para evaluar la UCC presentan mayor fiabilidad.
- Evaluar la aplicabilidad de estas medidas de referencia en el diagnóstico inicial de las anomalías de la unión craneocervical: impresión basilar, invaginación basilar y platibasia.

8 MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo transversal que se ha basado en la realización de un análisis cefalométrico de la base del cráneo, en telerradiografías laterales de cráneo y en resonancias magnéticas cerebrales de niños con OI, así como de controles sin patologías previas asociadas a alteraciones en la unión craneocervical, pareados por edad.

8.1 Muestras

8.1.1. *Pacientes con Osteogénesis Imperfecta (muestra de estudio)*

El Hospital Universitario de Getafe es uno de los principales Centros de referencia a nivel nacional de pacientes con OI, teniendo una Unidad específica de Osteogénesis Imperfecta, dirigida por la Dra. María Pilar Gutiérrez Díez, Jefa de Servicio de Pediatría. Dicha Unidad es pionera en el tratamiento médico-quirúrgico de la enfermedad. Tratamiento quirúrgico del que es responsable la Dra Ana Bueno Sánchez.

Los pacientes acuden a revisión y tratamiento con un protocolo individualizado, que se basa fundamentalmente en la gravedad de la enfermedad.

Las resonancias magnéticas cerebrales forman parte de las pruebas complementarias requeridas en estos niños cuando manifiestan algún tipo de sintomatología neurológica. También se solicita esta herramienta antes de darles de alta en el Servicio de Pediatría y previo a su paso a pacientes adultos.

Muchos de estos pacientes con OI, debido a las alteraciones dentales y oclusales que presentan, son referidos al Título Propio “Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales” de la Facultad de Odontología de la UCM.

Este título Propio, dirigido por el Dr. M. Joaquín de Nova García, viene atendiendo las necesidades odontológicas de estos y otros pacientes con patologías asociadas desde el año 2003. Es clínica odontológica de referencia de AHUCE (Asociación de Huesos de Cristal de España) y AMOI (Asociación de Osteogénesis Imperfecta de Madrid), ambas son asociaciones sin ánimo de lucro de OI en España.

MATERIAL Y MÉTODO

A todos los niños que acuden al referido título propio, se les realiza una Historia Clínica dividida en tres apartados (historia médica, historia odontológica e historia comportamental), que reúne los aspectos más relevantes de la enfermedad y sus secuelas odontológicas.

- Historia médica:
 - Tipo de OI basado en la gravedad de la enfermedad (clasificación de Sillence): OI leve o tipo I, OI moderada o tipo IV y OI severa o tipo III;
 - Informes médicos de la evolución. Teniendo especial relevancia el tratamiento recibido de bifosfonatos (número de ciclos): pamidronato y/o zolendronato;
- Historia odontológica: recoge los datos pertinentes a la salud oral:
 - Dentinogénesis Imperfecta (tipo I) clínica o radiográficamente;
 - Maloclusión presente/ausente y características;
 - Estudio radiográfico diagnóstico (radiografía panorámica y si presentan maloclusión una radiografía lateral de cráneo y análisis cefalométrico).

Las radiografías laterales de cráneo forman parte de las pruebas complementarias requeridas para realizar un diagnóstico completo de la maloclusión presente. Cuando tenían más de una radiografía disponible, se valoraba la calidad de la más reciente.

Para formar parte de nuestra muestra de estudio se tenían en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Niños/as con diagnóstico de OI;
- Con una resonancia magnética cerebral o radiografía lateral de cráneo realizada previamente;
- Hasta 18 años en el momento de la realización de la prueba complementaria;
- Con el consentimiento paterno y asentimiento del menor.

La muestra inicial, tras aplicar estos criterios de inclusión, estaba formada por 14 resonancias magnéticas y 22 radiografías laterales de cráneo de pacientes con OI.

Como el motivo de la investigación era la evaluación radiográfica de la base del cráneo, se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Resonancias magnéticas o radiografías laterales de cráneo no realizadas bajo un protocolo estandarizado;
- Con calidad insuficiente para realizar un diagnóstico cefalométrico correcto;
- Pacientes que rechazaron su consentimiento.

Con este criterio, se desecharon 3 de las 22 radiografías. Las resonancias magnéticas eran válidas.

Finalmente, considerando todos los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final estaba formada por 33 imágenes, 14 resonancias magnéticas y 19 radiografías laterales de cráneo de 28 pacientes con OI. Tres de los pacientes tenían las dos imágenes y dos de ellos tenían dos laterales de cráneo a diferentes edades.

Tabla 2. Descripción de la muestra final de niños con OI (N= nº de paciente)

N	Tipo OI	Género	LC	RM	Edad	N	Tipo OI	Género	LC	RM	Edad
1	IV	Niño		SI	16	15	IV	Niño	SI		8
2	III	Niña	SI	SI	LC 11/RM 14	16	I	Niña		SI	16
3	IV	Niño	SI	SI	LC 13/RM 17	17	III	Niño		SI	16
4	III	Niño	SI		9	18	IV	Niña	SI		13
5	III	Niña	SI (2)		LC 10/LC 16	19	I	Niño	SI		7
6	IV	Niña	SI		13	20	I	Niño	SI		11
7	I	Niño	SI		11	21	IV	Niña		SI	17
8	III	Niña		SI	13	22	III	Niña	SI	SI	LC16/RM 17
9	I	Niño		SI	17	23	I	Niña	SI		6
10	I	Niño		SI	16	24	I	Niño		SI	17
11	III	Niño	SI		9	25	IV	Niña		SI	16
12	III	Niña	SI		8	26	III	Niño	SI		8
13	IV	Niño	SI		11	27	III	Niña		SI	14
14	III	Niño		SI	18	28	IV	Niño	SI (2)		LC 11/LC 14

MATERIAL Y MÉTODO

8.1.2. *Pacientes sanos (muestras control en edad infantil)*

Los datos sobre dimensiones normales de la unión craneocervical y cambios relacionados con el crecimiento en niños sanos, aunque son un prerequisite para un diagnóstico fiable y una mejor comprensión del desarrollo de las anomalías de la base del cráneo, son escasos. La configuración de la unión craneocervical se mantiene relativamente estable en adultos sanos, pero no es así en niños en crecimiento. Teniendo en cuenta la gran variabilidad observada, se ha sugerido que estudios realizados en pacientes infantiles empleen controles adecuados de edad.

En nuestro estudio hemos intentado solventar estas dificultades empleando dos muestras control, una que hemos tomado de la literatura, y otra, nuestra, de niños españoles.

Muestra control infantil extraída de la literatura

Esta muestra procede de artículos publicados por Arponen y cols. (57,84) que describimos previamente en la introducción. En su estudio analizaron la unión craneocervical en 324 radiografías laterales de cráneo de niños sanos finlandeses. Midieron el ángulo de la base craneal anterior, el ángulo de Arponen y las distancias perpendiculares del proceso odontoide a cuatro líneas de referencia (Chamberlain, McGregor, McRae y Kovero).

De todas estas variables publican tablas con los valores distribuidos por rangos de edad. Para nuestras comparaciones hemos considerado los resultados obtenidos para los rangos de edad de: 6-8 años, 9-11 años, 12-14 años, 15-17 años y 18-20 años; rangos de edades entre los que se encuentran nuestros propios pacientes.

Muestra control propia de niños españoles

Con el fin de disponer de datos propios, que puedan paliar la variabilidad observada e incrementar la fiabilidad del estudio, hemos tomado 2 controles sanos pareados por edad, por cada niño/a con OI. La selección de estos niños se realizó a partir de dos bases de datos:

Resonancias magnéticas

Fueron seleccionados de la base de datos del Servicio de Radiología del Hospital Universitario de Getafe. Para su selección se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Niños y niñas sin enfermedades sistémicas relacionadas con alteraciones en la unión craneocervical;
- De la misma edad (años) que cada paciente con OI;
- A los que se les hubiera realizado una resonancia magnética cerebral por motivos no relacionados con patología de la unión craneocervical;

Del mismo modo se aplicarán los siguientes criterios de exclusión, niños/as con:

- Anomalías vertebrales, traumas espinales, enfermedad/colapso vertebral, daño/tumor/metástasis de la unión craneocervical/cerebral...
- Anomalías congénitas de la base del cráneo: sd. Klippel-Feil, anomalías del atlas, hipoplasia atlas.
- Anomalías adquiridas: OI, acondroplasia, condroosteodistrofia, disóstosis cleidocraneal, sd. Goldenhar, enfermedad de Paget, osteomalacia, raquitismo, artritis reumatoide, neurofibromatosis, espondilitis anquilosante,iringomielia, esclerosis diseminada, parálisis espástica, sd. de Down, sd. de Morquio, displasia espondiloepifisiaria, enf. de Larsen, mucopolisacaridosis, enf de Weaver, hiperparatiroidismo, osteoporosis, sd. de Ehlers-Danlos.

La selección de estos pacientes se llevó a cabo por la Dra. María Luisa Lorente Jareño, en la base de datos del Hospital Universitario de Getafe, quien codificó el nombre de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos, nombrándolos como Paciente y ordenándolos con numeración arábica. Sólo ella disponía del listado con la codificación de los pacientes para que el análisis cefalométrico realizado posteriormente fuera ciego a los examinadores. Además se aleatorizaron a los pacientes mezclando OI y controles.

MATERIAL Y MÉTODO

Radiografías laterales de cráneo

La selección de estos niños se realizó a partir de la base de datos de un Centro de Diagnóstico Bucofacial. Todos disponían de un estudio cefalométrico diagnóstico. Para su selección se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Niños y niñas sanos (sin enfermedades sistémicas conocidas);
- De la misma edad (años/meses) que cada paciente con OI;
- Con clase I esquelética (debido a que se ha encontrado relación entre anomalías de la base del cráneo y anomalías vertebrales en pacientes con clase III) (87).

La elección de los pacientes se llevó a cabo aleatoriamente en su base de datos, codificando el nombre de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos, nombrándolos como Masculino/Femenino, seguida de la edad en años/meses.

Obtenidos los pares sanos, se han analizado también sus radiografías laterales de cráneo de acuerdo a la misma metodología que hemos seguido con la muestra de estudio (niños OI).

8.2 Aspectos éticos

- CONSENTIMIENTO INFORMADO (ver archivo adjunto en Anexos).
- COMITÉS DE ÉTICA (ver archivos adjuntos en Anexos).
 - Hospital Clínico San Carlos (de referencia para la Facultad de Odontología de la UCM).
 - Hospital Universitario de Getafe.

8.3 Análisis cefalométrico de la unión craneocervical

Antes de comenzar a trazar las cefalometrías de la unión craneocervical, también denominadas craneometrías, se consultaron un total de ocho textos de anatomía radiológica esencial de cabeza y cuello, con el fin de unificar los criterios diagnósticos (3,88-95).

Las resonancias magnéticas se obtuvieron mediante un protocolo estandarizado utilizando una bobina de cabeza estándar de la máquina (Siemens Magnetom, Alemania). Para hacer una resonancia se coloca al paciente en decúbito supino con la cabeza en la posición neutral sin flexión o extensión. Ninguna de las resonancias magnéticas tenía contraste.

Las imágenes se revisan en una estación de trabajo PACS (Picture Lograr y Sistema de Comunicación, Agfa, Bélgica). Los datos en bruto se transfieren a PACS sin ninguna compresión. Se seleccionó, en las imágenes ponderadas en T1 (hueso cortical negro), el corte de la resonancia que mejor visualizaba la punta de la apófisis odontoides, el cual tomamos como corte sagital medio. En ese corte, los examinadores calcularon las distancias y los ángulos.

Todas las radiografías laterales de cráneo se obtuvieron mediante un protocolo estandarizado utilizando un cefalostato rígido (Wehmer 517; BF Wehmer Co., Lombard, IL) del centro de diagnóstico bucofacial. La distancia foco-película fue de 154 cm. El plano de Frankfurt se posicionaba horizontalmente al suelo y la posición de la cabeza se fijaba con las olivas. El eje central de rayos pasaba a través del eje porion-porion. La magnificación del plano sagital medio se calculaba para cada imagen de acuerdo con la distancia entre el tubo de rayos y la película.

Para realizar las mediciones se utilizó el programa informático visualizador de imágenes DICOM, RadiAnt DICOM Viewer (64-bit). Dicho programa se puede descargar de internet y es gratuito en su fase de prueba. Las radiografías laterales de cráneo se transformaron a formato DICOM calibrando las imágenes y solventando así el problema de la magnificación radiográfica en las mediciones lineales.

MATERIAL Y MÉTODO

Dado que uno de los objetivos del trabajo es evaluar la fiabilidad de las medidas, dos examinadores analizaron las imágenes.

El primer examinador (autora de la tesis) realizó el análisis cefalométrico de todas las imágenes (OI y controles pareados) siguiendo un orden aleatorio, dado que ambos grupos estaban en la misma carpeta de datos y los nombres estaban codificados. No había restricción de tiempo. Tras 15 días, este examinador volvió a realizar el análisis cefalométrico de todos los pacientes para determinar el error intra-examinador.

El segundo examinador (Dr. M. Joaquín de Nova García) evaluó 10 resonancias magnéticas y 10 radiografías laterales de cráneo seleccionadas al azar, para calcular el acuerdo entre observadores. Para ello, se sortearon al azar entre las dos medidas del examinador 1, las que se utilizaron para comparar con el medidor 2.

El análisis cefalométrico se realizó de manera idéntica en las radiografías laterales de cráneo y en las imágenes de RM, utilizando puntos situados en el plano sagital medio que se describen a continuación.

Puntos craneales y vertebrales anatómicos

1. *Nasión (N)*: punto más anterior de la sutura frontonasal.
2. *Sella (S)*: centro de la silla turca, punto medio de su diámetro mayor.
3. *Sella' (S')*: punto más posterior del borde superior del dorso de la silla turca.
4. *Espina posterior nasal (EPN)*: extremo posterior del paladar duro.
5. *Basión (Ba)*: punto más posteroinferior de la porción basilar del occipital, que corresponde al borde anterior del foramen magnum.
6. *Opisthión (O)*: homólogo posterior al punto Basión. Unión de la curva inferior que forman la tabla externa e interna de la escama del occipital y que corresponde al borde posterior del foramen magnum.
7. *M*: punto más inferior de la tabla externa de la escama del occipital.
8. *CIA*: centro del arco anterior de la primera vértebra (atlas).
9. *CIP*: centro del arco posterior del atlas.
10. *D*: punto más superior del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis).
11. *C2C*: centro del anillo esclerótico del axis.
12. *C2i*: punto medio del borde inferior del proceso odontoide del axis.

13. *C2ps*: punto más superior del borde posterior del proceso odontoide del axis.
14. *C2pi*: punto más inferior del borde posterior del proceso odontoide del axis.

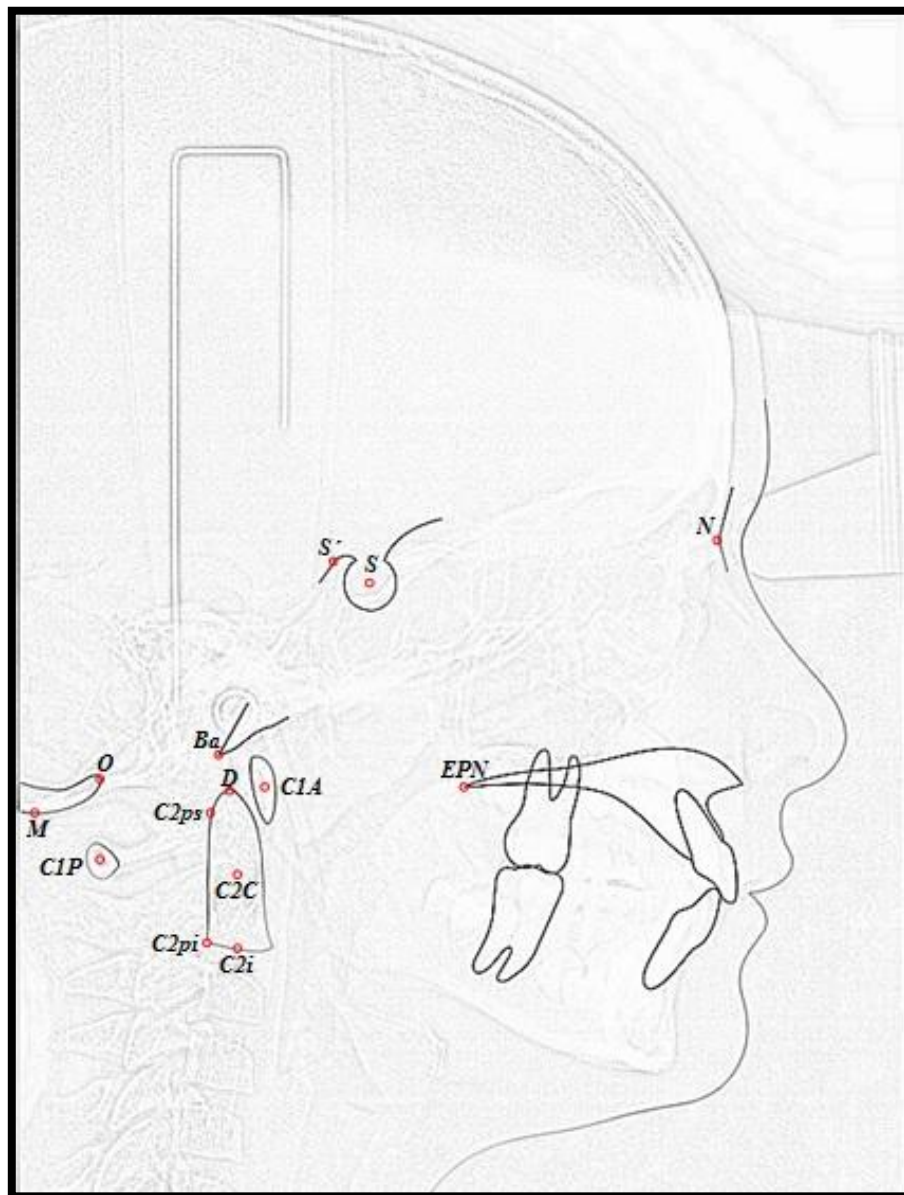


Figura 17. Puntos craneales y vertebrales anatómicos necesarios para el análisis craneométrico.

MATERIAL Y MÉTODO

Distancias

1. Distancia D-Línea de McRae (línea del foramen magnum): distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (*D*) a la **línea de McRae**. La **línea de McRae** se delimita entre el borde anterior del foramen magnum (*Ba*) y el borde posterior de este (*O*) (96).

Los valores son positivos cuando *D* sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

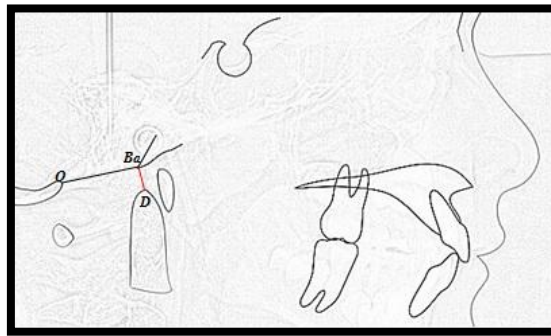


Figura 18. Línea de McRae

2. Distancia D-Línea de Chamberlain: distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (*D*) a la **línea de Chamberlain**. Esta línea se traza de la espina posterior nasal (*EPN*) al borde posterior del foramen magnum (*O*) (97).

Los valores son positivos cuando *D* sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de ésta.

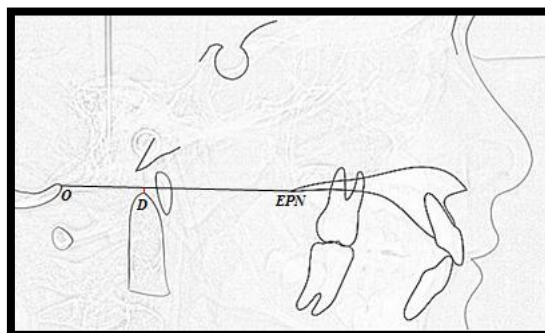


Figura 19. Línea de Chamberlain

3. Distancia D-Línea de McGregor modificada: distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (*D*) a la **línea de McGregor modificada**, que se dibuja desde la espina posterior nasal (*EPN*) al punto más inferior de la superficie escamosa del occipital (*M*) (98).

Los valores son positivos cuando *D* sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

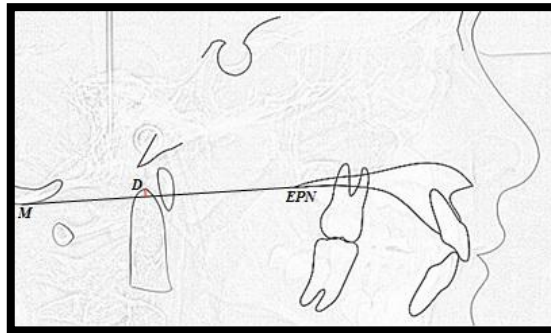


Figura 20. Línea de McGregor modificada

4. Distancia D-Línea de Kovero: distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (*D*) a la **línea de Kovero**. Esta línea es paralela a la trayectoria de la línea Nasion-Sella y pasa a través del punto más caudal de la base craneal posterior (*M*) (55).

Los valores son positivos cuando *D* sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

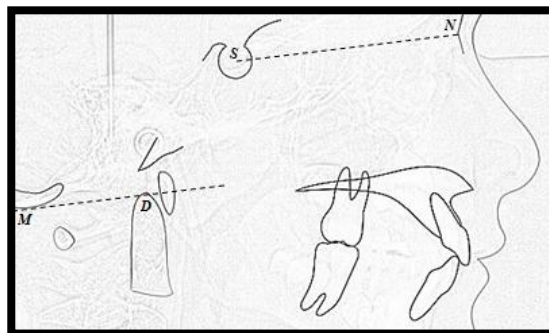


Figura 21. Línea de Kovero

MATERIAL Y MÉTODO

5. Distancia D-Línea de Wackenheim (línea basilar o línea del clivus): distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (*D*) a la **línea de Wackenheim**, tangente al borde posterior del clivus (*S'-Ba*) (99).

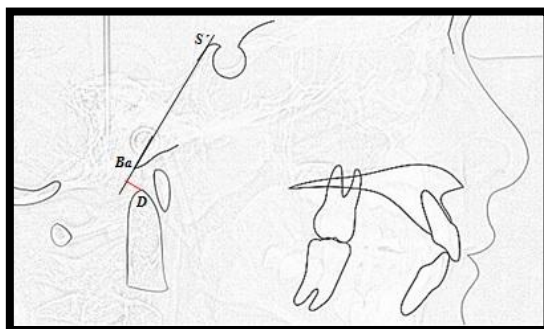


Figura 22. Línea de Wackenheim

6. Línea de Ranawat: distancia perpendicular entre el centro del anillo esclerótico del axis (*C2C*) y el eje longitudinal del atlas (*C1A-C1P*) (100).

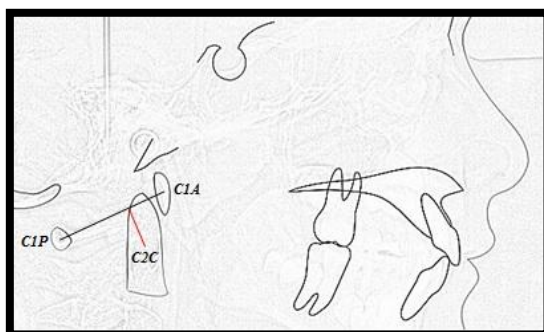


Figura 23. Línea de Ranawat

7. Línea de Ranawat modificada: medida perpendicular desde el punto medio del borde inferior del proceso odontoide del axis (*C2i*) al eje longitudinal del atlas (71).

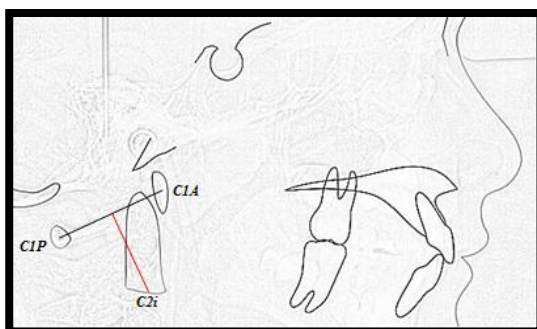


Figura 24. Línea de Ranawat modificada

8. Método Redlund-Johnell: es la distancia perpendicular del punto medio del borde inferior del proceso odontoide del axis (C2i) a **línea de McGregor modificada (EPN-M)** (101).

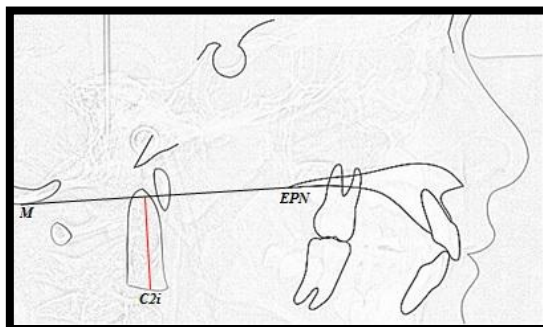


Figura 25. Método Redlund-Johnell

Ángulos

1. Ángulo de Arponen (ángulo D-M): definido por la línea de Kovero (paralela a Nación-Sella que pasa a través del punto M) y otra línea dibujada de la punta del proceso odontoide del axis (D) al punto M (57).

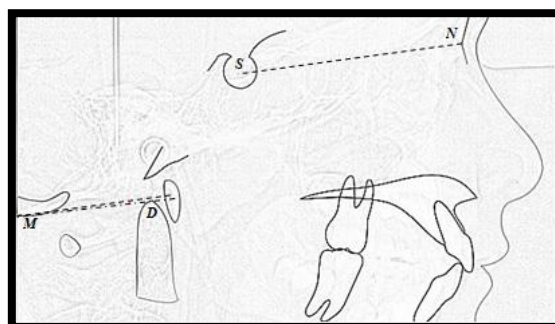


Figura 26. Ángulo de Arponen

2. Ángulo craneovertebral: se define por la intersección de las líneas Nación-Sella y el eje longitudinal del proceso odontoide (D-C2i) (55).

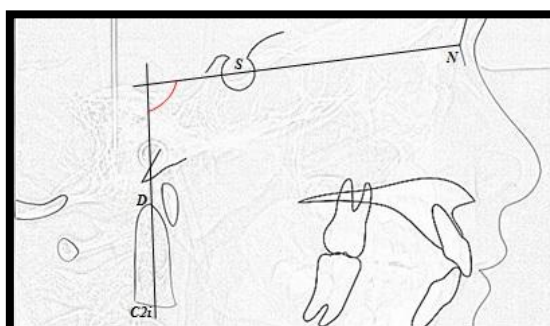


Figura 27. Ángulo craneovertebral

MATERIAL Y MÉTODO

3. Ángulo Clivus-canal (ángulo de Wackenheim): definido por dos líneas, una la **línea de Wackenheim**, tangente al borde posterior del clivus ($S'-Ba$) y la otra línea recorre la cara dorsal del proceso odontoide del axis ($C2ps-C2pi$) (102).

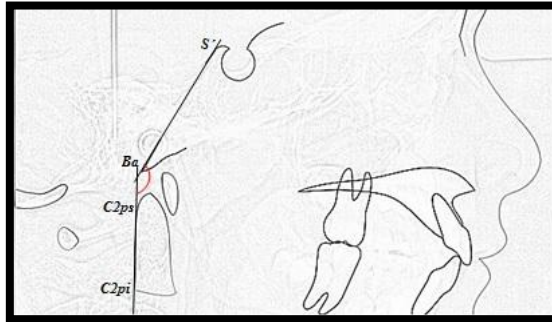


Figura 28. Ángulo Clivus-canal

4. Ángulo de la base craneal anterior (ángulo basal): se mide como la intersección de las líneas Nasión-Sella y Sella-Basió ($N-S-Ba$) (98).

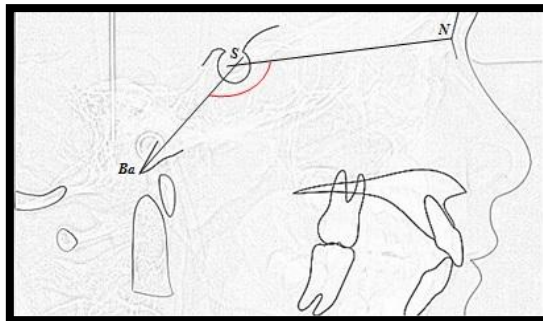


Figura 29. Ángulo de la base craneal anterior

5. Ángulo de Boogard: situado entre los puntos $S'-Ba-O$ (103).

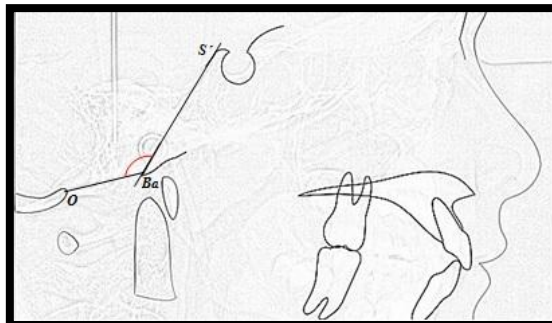


Figura 30. Ángulo de Boogard

8.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS versión 22 para Windows (104). Los métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes (105,106):

- Estadística descriptiva de las variables cuantitativas para la descripción de las muestras: media, desviación estándar, máximo, mínimo, etc.
- Estadística descriptiva de las variables cualitativas, con la obtención de frecuencias y porcentajes de las categorías.
- *Coficiente de Correlación Intraclass* (CCI) para evaluar la fiabilidad de cada una de las medidas intraobservador e interobservador (107).
- *Test de Shapiro-Wilk* para una muestra para determinar si las variables cuantitativas del estudio provienen de una distribución normal.
- Para la comparación de dos medias en variables cuantitativas utilizamos el *test de la t de Student*, asumiendo o no igualdad de varianzas (se contrasta con el *test de Levene*).
- Cuando los datos no proceden de una distribución normal, utilizamos la *prueba U de Mann-Whitney* para comparar las dos medias.
- Para la comparación de múltiples medias utilizamos: *Análisis de la varianza unifactorial*, ANOVA (con varianzas homogéneas). Cuando el valor global de la F de Snedecor es significativo nos indica que las medias en los grupos no son iguales. Para conocer entre qué grupos están las diferencias, se ha utilizado el *test de comparaciones múltiples de Ryan- Einot-Gabriel-Welsch F*.
- En el caso de varianzas no homogéneas se utilizaron pruebas robustas de igualdad de medias: *test de Welch* y *Brown-Forsythe*. Para conocer entre qué grupos están las diferencias, se ha utilizado el *test de comparaciones múltiples de T2 de Tamhane*.

MATERIAL Y MÉTODO

- Cuando los datos no proceden de una distribución normal, utilizamos la *prueba de Kruskal-Wallis* para comparar múltiples medias.
- *Test de correlación de Pearson* para estudiar la correlación de la edad.
- *Rectas de regresión y Análisis de la covarianza*, ANCOVA, en las variables donde se observa la correlación con la edad. En ANCOVA se elimina previamente la relación lineal de la variable dependiente con la edad, para determinar la influencia de la gravedad de la enfermedad (tipo de OI).
- Como criterio se ha utilizado una significación de $p < 0,05$.

9 RESULTADOS

9.1 Estudio de la fiabilidad de las medidas de la unión craneocervical

Las medidas que utilizamos en el diagnóstico por imagen están sujetas a errores. Éstos pueden deberse a diversos factores: defectos del aparato utilizado, colocación del paciente, dificultad de la técnica y a la objetividad y preparación del observador u observadores. Por ello es importante conocer la fiabilidad de cada uno de los criterios radiográficos utilizados, tanto en RM como en LC. Una medición es fiable si la variabilidad en mediciones sucesivas se mantiene dentro de cierto margen razonable.

Además de validar el método mediante el grado de acuerdo intra e interobservador, tanto en RM como en LC, nos interesa conocer cuál/es de las medidas tienen mayor fiabilidad para estudiar las anomalías de la UCC.

Las anomalías de la UCC más habituales en pacientes con OI son tres. La **invaginación basilar** (protrusión de la apófisis odontoides dentro del foramen magnum), la estudiamos con la medida de McRae o línea del foramen magnum. La **impresión basilar** (posición del proceso odontoides por encima de los bordes caudales del cráneo, sin llegar a penetrar en el foramen magnum), se puede analizar mediante 10 medidas, siete lineales (Chamberlain, McGregor modificada, Kovero, Wackenheim, Ranawat, Ranawat modificada, Redlund-Johnell) y tres angulares (Arponen, craneovertebral, clivus-canal). La **platibasia**, definida como el aplanamiento de la base del cráneo, se puede evaluar mediante el ángulo de la base craneal anterior y el ángulo de Boogard.

Las medidas de la UCC están directamente relacionadas con la identificación de distintos puntos anatómicos (descritos en el material y método; ver figura 14), luego la fiabilidad de las medidas está condicionada a la dificultad en la localización de los mismos (tabla 3).

Para analizar el grado de acuerdo intraobservador, el primer examinador calculó dos veces, separadas por 15 días, las 13 variables de los 99 registros disponibles (42 RM y 57 LC), pertenecientes a pacientes OI y controles. El grado de acuerdo interobservador, se realizó analizando el segundo examinador 10 RM y 10 LC seleccionadas al azar, de toda la muestra de pacientes (OI y controles).

RESULTADOS

Para ello hemos utilizado el índice estadístico *Coeficiente de Correlación Intraclass* (CCI), publicado en estudios previos. En la tabla que se muestra a continuación (tabla 4), observamos el grado de concordancia del índice utilizado.

Tabla 3. Puntos anatómicos implicados en cada una de las medidas de la UCC en función de la patología

Invaginación basilar		Impresión basilar		Platibasia	
Medida UCC	Puntos anatómicos	Medida UCC	Puntos anatómicos	Medida UCC	Puntos anatómicos
McRae	D; Ba; O	Chamberlain	D; ENP; O	Basal	N; S; Ba
		McGregor modif.	D; ENP; M	Boogard	S'; Ba; O
		Kovero	D; N; S; M		
		Wackenheim	D; Ba; S'		
		Ranawat	C1A; C1P; C2C		
		Ranawat modif.	C1A; C1P; C2i		
		Redlund-Johnell	ENP; M; C2i		
		Arponen	D; N; S; M		
		Craneo-Verteb	D; N; S; C2i		
		Clivus-canal	Ba; S'; C2ps; C2pi		

Tabla 4. Grado de concordancia según el valor del índice *Coeficiente de Correlación Intraclass* (CCI)

Grado de concordancia	Valor del CCI
Casi perfecta	0,81-1,00
Sustancial	0,61-0,80
Moderada	0,41-0,60
Regular	0,21-0,40
Leve	0,01-0,20
Pobre	0

Coefficiente de Correlación Intraclass (CCI)

El CCI se ha aceptado como el índice de concordancia para datos continuos. Está indicado para cuantificar la fiabilidad de las mediciones clínicas, ya sea repitiendo la medición con el mismo instrumento en las mismas condiciones, o bien determinando la concordancia de las valoraciones de diferentes instrumentos u observadores en las mismas condiciones.

Al analizar el grado de acuerdo del primer examinador, se ha observado que en las RM todas las variables estudiadas tienen un grado de acuerdo casi perfecto. Si observamos las LC, las **líneas de McRae** y **Ranawat** y el **ángulo de Boogard** tendrían un acuerdo sustancial.

El grado de concordancia entre los dos examinadores, en las RM es casi perfecto. En las LC encontramos una disminución generalizada de los valores con respecto a las RM. Se ha de resaltar la variable **McRae** cuyo grado de acuerdo tiene un valor catalogado de regular.

Tabla 5. Análisis de la fiabilidad de las medidas intra e interobservador en RM y LC con el índice *Coefficiente de Correlación Intraclass (CCI)*

Medidas UCC	Fiabilidad intraobservador		Fiabilidad interobservador	
	RM (n=42)	LC (n=57)	RM (n=10)	LC (n=10)
McRae	0,96	0,79	0,85	0,3
Chamberlain	0,99	0,88	0,97	0,79
McGregor modif.	1	0,9	0,99	0,67
Kovero	0,97	0,92	0,96	0,87
Wackenheim	0,95	0,85	0,9	0,72
Ranawat	0,97	0,79	0,86	0,9
Ranawat modif.	0,93	0,99	0,87	0,88
Redlund-Johnell	1	0,99	0,98	0,96
Arponen	0,95	0,94	0,96	0,83
Craneo-Verteb	0,94	0,97	0,97	1
Clivus-canal	0,98	0,95	0,9	0,94
Basal	0,95	0,97	0,89	0,96
Boogard	0,98	0,8	0,96	0,61

RESULTADOS

Luego se deduce que en las LC, los puntos más difíciles de localizar debido a la superposición de estructuras son: la espina nasal posterior (ENP), relacionada con las medidas de **Chamberlain** y **McGregor** modificada; el borde anterior del foramen magnum (Ba) relacionado con **McRae**, **Wackenheim**, y **Boogard**; el borde posterior del foramen magnum (O) relacionado con **Chamberlain**, **McRae**, y **Boogard** y el centro del anillo esclerótico del axis (C2C) relacionado con **Ranawat**. Estas dificultades, se solventan realizando el análisis con una RM.

9.2 Análisis comparativo de las diferentes muestras

9.2.1. Diferencias entre métodos diagnósticos (RM vs LC)

Muestra control

Queremos averiguar lo que ocurre si comparamos los grupos en función del método diagnóstico utilizado y determinar si existen cambios significativos en las medidas si se realizan con uno u otro. Para ello, los agrupamos por edades, dado que algunas de las medidas de la UCC cambian con el crecimiento.

Realizamos un *test de la t de Student* para dos muestras independientes en el grupo de 12-14 años y en el de 15-18 años. De pacientes menores de 11 años no hemos obtenido registros de RM. Encontramos diferencias entre los registros tomados con RM y LC sin un patrón claro de comportamiento. En la variable de **Ranawat modificada** y en el ángulo de **Boogard**, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los 15-18 años cuando comparamos el grupo de RM y el de LC. Luego las comparaciones posteriores las hemos realizado separando los grupos en RM y LC.

RESULTADOS

Tabla 6. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en controles por grupos de edad entre RM y LC

Medidas UCC	Pacientes control 12-14 años		Valor p	Pacientes control 15-18 años		Valor p
	RM (n=6)	LC (n=8)		RM (n=22)	LC (n=4)	
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$		$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	
McRae	-4,79\pm1,11	-5,16\pm2,17	0,71	-4,89\pm1,3	-1,83\pm5,16	0,32
Chamberlain	-1,07\pm3,69	-2,23\pm1,76	0,45	-2,59\pm3,1	1,4\pm5,9	0,05
McGregor modif.	-0,18\pm3,59	-0,61\pm1,75	0,77	-1,43\pm3,3	2,81\pm6,11	0,05
Kovero	-4,83\pm5,25	-4,81\pm2,30	0,99	-5,77\pm4,03	-1,4\pm6,89	0,09
Wackenheim	-2,43\pm1,26	-4,22\pm2,34	0,12	-2,14\pm1,6	-1,33\pm3,43	0,44
Ranawat	15,68\pm2,51	15,59\pm1,38	0,94	14,8\pm1,91	15,49\pm0,91	0,50
Ranawat modif.	28,2\pm3,75	28,87\pm2,37	0,69	26,43\pm2,48	29,51\pm1,89	0,03*
Redlund-Johnell	33,63\pm5,85	37,54\pm3,94	0,16	34,58\pm3,95	37,14\pm4,12	0,25
Arponen	8,79\pm5,22	9,75\pm5,58	0,75	10,03\pm4,92	11,15\pm5,46	0,68
Craneo-Verteb	92,46\pm10,56	91,25\pm6,53	0,8	90,17\pm7,05	93,86\pm11,25	0,39
Clivus-canal	153,32\pm11,59	148,26\pm8,18	0,36	153,7\pm6,29	151,1\pm8,49	0,48
Basal	132,93\pm3,93	132,59\pm3,92	0,88	128,83\pm6,79	129,84\pm6,26	0,79
Boogard	122,78\pm7,66	120,4\pm8,27	0,59	116,98\pm5,34	123,88\pm5,5	0,03*

*p<0.05

Muestra pacientes OI

De forma similar al apartado anterior, comparamos los grupos en función del método diagnóstico en pacientes con la enfermedad.

Realizamos un *test de la T de Student* para dos muestras independientes en el grupo de 12-14 años y en el de 15-18 años. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la variable de **Wackenheim** entre los 15-18 años cuando comparamos

RESULTADOS

el grupo de RM y el de LC. Por lo que también en los pacientes con OI las comparaciones posteriores las hemos realizado separando los grupos en RM y LC.

Tabla 7. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en OI por grupos de edad entre RM y LC.

Medidas UCC	Pacientes OI 12-14 años		Valor p	Pacientes OI 15-18 años		Valor p
	RM (n=3)	LC (n=4)		RM (n=11)	LC (n=2)	
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$		$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	
McRae	-0,47\pm6,18	-3,11\pm2,29	0,46	-3,62\pm1,35	-2,58\pm2,3	0,37
Chamberlain	5,9\pm9,37	0,58\pm3,33	0,33	1,59\pm3,96	-0,05\pm4,1	0,6
McGregor modif.	12,7\pm17,4	2,78\pm2,53	0,43	2,79\pm5,6	2,3\pm4,45	0,91
Kovero	10,7\pm21,9	-4,1\pm3,75	0,23	-4,28\pm7,08	-4,28\pm6,26	1
Wackenheimer	1,13\pm6,51	-1,73\pm1,23	0,53	-0,65\pm1,72	-4,75\pm2,97	0,02*
Ranawat	12,52\pm2,55	12,74\pm1,3	0,89	12,59\pm1,58	10,93\pm0,04	0,18
Ranawat modif.	23,85\pm2,43	24,93\pm2,2	0,57	23,87\pm1,56	24,35\pm0,92	0,69
Redlund-Johnell	15,78\pm18,47	29,74\pm3,85	0,32	28,18\pm6,05	32,95\pm7,21	0,34
Arponen	23,47\pm16,59	8,28\pm6,48	0,15	8,65\pm5,48	8,3\pm10,89	0,94
Craneo-Verteb	81,08\pm13,84	93,31\pm5,14	0,16	91,4\pm7,13	103,35\pm13,29	0,08
Clivus-canal	125,73\pm26,15	137,34\pm8,31	0,43	145,86\pm6,2	148,15\pm8,41	0,65
Basal	155,3\pm11,38	145,69\pm5,86	0,2	140,93\pm6,04	146,03\pm1,38	0,28
Boogard	146,85\pm24,12	130,69\pm12,2	0,29	127,4\pm9,23	129,6\pm7,57	0,76

*p<0.05

9.2.2. Diferencias por grupos de edad

Nos planteamos determinar si realmente se observan cambios significativos en la UCC con el crecimiento, tanto en pacientes sanos como en pacientes con OI. Para ello subdividimos las muestras por el método diagnóstico utilizado (por los hallazgos

RESULTADOS

encontrados previamente) y además, por grupos de edad: 6-8 años, 9-11 años, 12-14 años y 15-18 años.

Muestra control

Resonancias magnéticas

De pacientes menores de 11 años no teníamos registros de RM, por lo que en esta prueba diagnóstica, podíamos comparar dos grupos (12-14 y 15-18). Realizamos un *test de la T de Student* para dos muestras independientes excepto con el ángulo de **Boogard** y el ángulo **craneovertebral** que realizamos una *prueba U de Mann-Whitney*, ya que los grupos no seguían una distribución normal.

Entre los 12 y los 18 años, ninguna de las medidas que evalúa la UCC cambia significativamente con la edad.

Tabla 8. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en RM de controles por grupos de edad.

Medidas UCC	RM Pacientes control		Valor p
	12-14 años (n=6)	15-18 años (n=22)	
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	
McRae	-4,79 \pm 1,11	-4,89 \pm 1,3	0,87
Chamberlain	-1,07 \pm 3,69	-2,59 \pm 3,1	0,31
McGregor modif.	-0,18 \pm 3,59	-1,43 \pm 3,3	0,43
Kovero	-4,83 \pm 5,25	-5,77 \pm 4,03	0,64
Wackenheim	-2,43 \pm 1,26	-2,14 \pm 1,6	0,68
Ranawat	15,68 \pm 2,51	14,8 \pm 1,91	0,36
Ranawat modif.	28,2 \pm 3,75	26,43 \pm 2,48	0,18
Redlund-Johnell	33,63 \pm 5,85	34,58 \pm 3,95	0,64
Arponen	8,79 \pm 5,22	10,03 \pm 4,92	0,59
Craneo-Verteb	92,46 \pm 10,56	90,17 \pm 7,05	0,89
Clivus-canal	153,32 \pm 11,59	153,7 \pm 6,29	0,94
Basal	132,93 \pm 3,93	128,83 \pm 6,79	0,17
Boogard	122,78 \pm 7,66	116,98 \pm 5,34	0,08

*p<0.05

Radiografías laterales de cráneo

Dado que disponíamos en LC desde los 6 hasta los 16 años, subdividimos los registros de LC en 4 grupos de edad. Realizamos un test de *ANOVA* para todos los grupos excepto para las **variables de Chamberlain, McGregor modificada y McRae** que por no tener varianzas homogéneas tuvimos que aplicar el *test de Brown-Forsythe*.

Se realizó la *prueba de Kruskal-Wallis* para la **medida de Wackenheim** y los **ángulos de Arponen, clivus-canal** y el **ángulo craneovertebral**, por no tener distribución normal.

En las LC de pacientes control (entre 6 y 16 años) se encuentran diferencias significativas al 95% entre los grupos de edad en las **variables de Ranawat** (distancia del centro del anillo esclerótico del axis al eje longitudinal del atlas), **Ranawat modificada** (distancia del borde inferior del axis al eje longitudinal del atlas) y **Redlund-Johnell** (distancia del borde inferior del axis a la **línea de McGregor modificada** que va de la espina nasal posterior al borde interior del occipital).

RESULTADOS

Tabla 9. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en LC de controles por grupos de edad.

Medidas UCC	LC pacientes control				Valor p
	6-8 años (n=10)	9-11 años (n=16)	12-14 años (n=8)	15-18 años (n=4)	
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	
McRae	-4,35 \pm 2,44	-5,03 \pm 1,62	-5,16 \pm 2,17	-1,83 \pm 5,16	0,42
Chamberlain	-1,99 \pm 2,85	-2,07 \pm 2,38	-2,23 \pm 1,76	1,4 \pm 5,9	0,45
McGregor modif.	-0,03 \pm 2,74	-0,08 \pm 2,56	-0,61 \pm 1,75	2,81 \pm 6,11	0,56
Kovero	-4,71 \pm 2,77	-5,05 \pm 3,18	-4,81 \pm 2,3	-1,4 \pm 6,89	0,30
Wackenheim	-2,52 \pm 2,22	-3,75 \pm 1,81	-4,22 \pm 2,34	-1,33 \pm 3,43	0,23
Ranawat	12,49 \pm 1,65	14,55 \pm 1,79	15,59 \pm 1,38	15,49 \pm 0,91	0,00*
Ranawat modif.	23,31 \pm 2,12	26,2 \pm 2,27	28,87 \pm 2,37	29,51 \pm 1,89	0,00*
Redlund-Johnell	29,12 \pm 4,74	32,41 \pm 3,41	37,54 \pm 3,94	37,14 \pm 4,12	0,00*
Arponen	7,06 \pm 4,38	8,05 \pm 4,93	9,75 \pm 5,58	11,15 \pm 5,46	0,42
Craneo-Verteb	89,45 \pm 7,13	95,73 \pm 6,55	91,25 \pm 6,53	93,86 \pm 11,25	0,21
Clivus-canal	145,31 \pm 7,34	154,15 \pm 7,71	148,26 \pm 8,18	151,1 \pm 8,49	0,09
Basal	135,72 \pm 5,16	132,43 \pm 4,42	132,59 \pm 3,92	129,84 \pm 6,26	0,17
Boogard	123,47 \pm 6,09	120,62 \pm 5,82	120,4 \pm 8,27	123,88 \pm 5,5	0,58

*p<0.05

Se realizó el *test de comparaciones múltiples de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F*, en las tres variables donde se hallaban diferencias estadísticamente significativas, para averiguar entre qué grupos se encontraban dichas diferencias.

En la **variable de Ranawat**, las diferencias se hallaban entre el grupo de 6-8 años y el resto de grupos. Luego esta medida a partir de los 9 años se estabiliza.

Tabla 10. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en la variable Ranawat, comparando diferentes grupos de edad.

Edad	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
6-8	10	12,4900	
9-11	16		14,5531
15-18	4		15,4875
12-14	8		15,5875
Sig.		1,000	,278

En la **variable de Ranawat modificada**, las diferencias estaban entre el grupo de 6-8 años y el resto de grupos y entre el grupo de 9-11 años y el resto de grupos. Parece que esta medida se estabiliza a partir de los 12 años.

Tabla 11. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en la variable Ranawat modificada, comparando diferentes grupos de edad.

Edad	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
6-8	10	23,3050		
9-11	16		26,1969	
12-14	8			28,8688
15-18	4			29,5125
Sig.		1,000	1,000	0,870

En la **medición de Redlund-Johnell** se encuentran diferencias entre el grupo de 6-8 años y los grupos 12-14 y 15-18 años y entre el grupo de 9-11 con el de 12-14 años. Esta medida aumenta con la edad, estabilizándose entre los 12 y los 18 años.

RESULTADOS

Tabla 12. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en la medición Redlund-Johnell, comparando diferentes grupos de edad

Edad	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
6-8	10	29,1150		
9-11	16	32,4125	32,4125	
15-18	4		37,1375	37,1375
12-14	8			37,5438
Sig.		0,092	0,080	0,983

9.2.3. Correlación con la edad

Una vez que encontramos diferencias entre los grupos de edad, queremos averiguar el grado de relación de la variable “edad”, con cada una de las medidas de la UCC, tanto en pacientes control como en pacientes con OI. Además subdividimos las muestras por el método diagnóstico utilizado.

En primer lugar utilizamos el *Coefficiente de correlación de Pearson* (r). Este coeficiente varía entre -1 y 1. Si $r = 1$ significa que existe una correlación positiva perfecta; $r = -1$ correlación negativa perfecta y si $r = 0$, no existe relación lineal.

Estudiando las RM de los pacientes control, no tenemos ningún p valor $< 0,05$, luego no se puede decir que haya una relación lineal. En las LC de los pacientes sanos, tenemos 4 variables con p valor $< 0,05$. Existiría una correlación positiva en **Ranawat** (0,539), **Ranawat modificada** (0,699), **Redlund-Johnell** (0,663) por lo que al aumentar la edad, aumentan estas variables y una correlación negativa en **ángulo de la base del cráneo** (-0,338), al aumentar la edad, disminuye este ángulo.

Tabla 13. Análisis de *Correlación de Pearson* en controles: relación de la edad con las medidas de la unión craneocervical. CONTROLES

Medidas UCC	RM (n=28)		LC (n=38)	
	Sig. Bilateral	<i>r</i>	Sig. Bilateral	<i>r</i>
McRae	0,78	0,055	0,25	0,193
Chamberlain	0,90	0,024	0,21	0,207
McGregor modif.	0,74	0,067	0,41	0,139
Kovero	0,31	0,199	0,29	0,175
Wackenheim	0,88	0,031	0,66	0,075
Ranawat	0,39	-0,17	0,00*	0,539
Ranawat modif.	0,23	-0,233	0,00*	0,699
Redlund-Johnell	0,70	-0,076	0,00*	0,663
Arponen	0,41	-0,162	0,07	0,299
Craneo-Verteb	0,07	-0,343	0,35	0,157
Clivus-canal	0,43	-0,157	0,29	0,177
Basal	0,08	-0,342	0,04*	-0,338
Boogard	0,43	-0,156	0,64	-0,078

* $p < 0,05$

En los pacientes con OI no se encuentra que la edad tenga una relación lineal con la gravedad de la enfermedad (tipos de OI), por lo que no adjuntamos las tablas.

En segundo lugar utilizamos Rectas de Regresión en las variables donde se encontraba una relación lineal previa. Las rectas de regresión son las líneas rectas que mejor se ajustan a la nube de puntos para dos variables *x* e *y*. Además de aportarnos una representación gráfica de la relación, nos permite pronosticar la variable dependiente *y* (medida de la unión craneocervical) en función la variable independiente *x* (edad).

RESULTADOS

En las medidas de Ranawat, Ranawat modificada y Redlund-Johnell existe una dependencia directa. La pendiente de la recta es positiva. En cambio en la recta de regresión del ángulo de la base craneal anterior, existe una dependencia inversa ya que la pendiente de la recta es negativa (figuras 31-34).

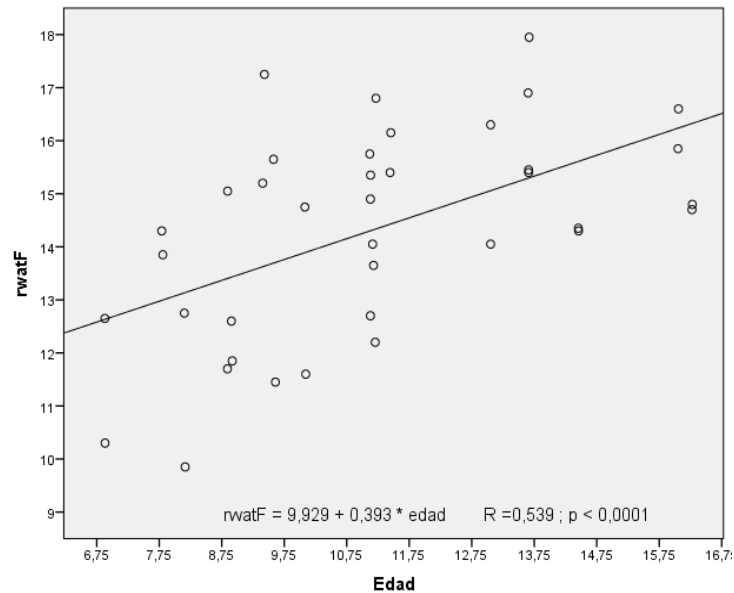


Figura 31. Recta de regresión medida de Ranawat

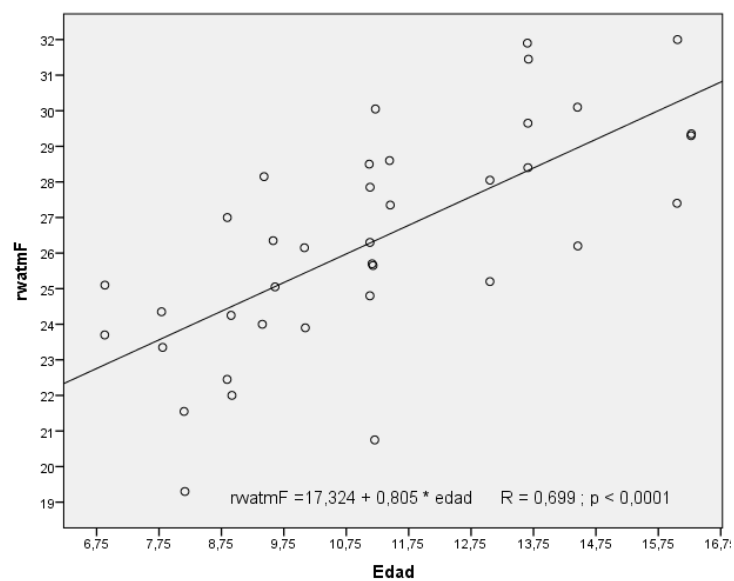


Figura 32. Recta de regresión medida de Ranawat modificada

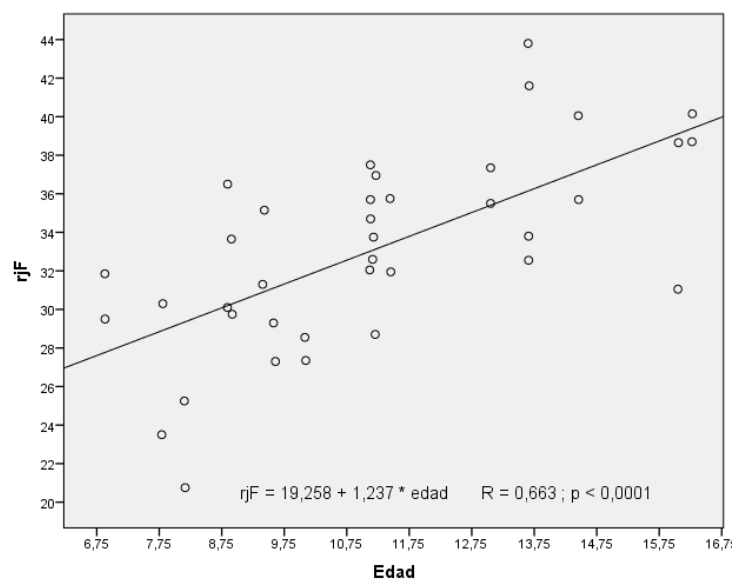


Figura 33. Recta de regresión medida de Redlund-Johnell

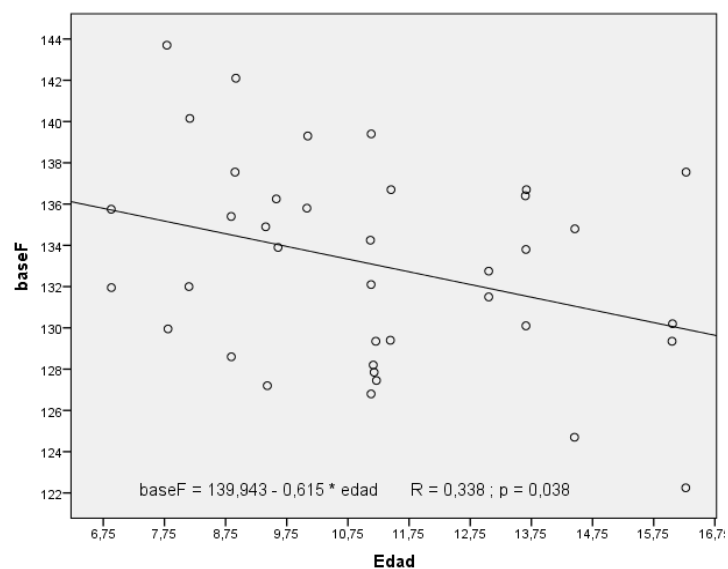


Figura 34. Recta de regresión ángulo de la base craneal anterior

RESULTADOS

9.2.4. *Diferencias entre pacientes sanos y pacientes con OI*

Para evaluar si se observan diferencias significativas en la UCC de pacientes sanos con respecto los distintos tipos de OI (leve o tipo I, moderada o tipo IV y severa o tipo III), subdividimos las muestras por el método diagnóstico utilizado.

Resonancias magnéticas

Realizamos un test de *ANOVA* en las variables que tenían una distribución normal y además varianzas homogéneas. En las variables donde las varianzas no eran homogéneas se realizaron pruebas robustas de igualdad de medias, aplicando los *test de Welch* y *Brown-Forsythe*. Las medidas cuyos grupos no seguían una distribución normal, se analizaron mediante la *prueba de Kruskal-Wallis*.

Observamos que en la mayoría de las variables la gravedad de la enfermedad influye en las medidas de la base del cráneo. Existe una tendencia a aproximarse la apófisis odontoides a la base del cráneo que se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

RESULTADOS

Tabla 14. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en RM entre los distintos tipos de OI y Controles

Medidas UCC	Controles (n=28) $\bar{x} \pm DS$	OI (n=14)			Sig.	Test utilizado
		Leve (n=4)	Moderada (n=4)	Severa (n=6)		
		$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$		
McRae	-4,87\pm1,24	-4,58\pm0,77	-3,2\pm1	-1,69\pm4,31	0,016*	Kruskal-Wallis
Chamberlain	-2,26\pm3,23	-0,6\pm2,05	1,95\pm2,48	4,96\pm7,35	0,033*	Brown-Forsythe
McGregor modif.	-1,16\pm3,33	0,34\pm2,55	1,76\pm3,05	10,06\pm12,81	0,068	Brown-Forsythe
Kovero	-5,57\pm4,23	-6,48\pm2,07	-5,13\pm5,03	5,24\pm17,19	0,193	Brown-Forsythe
Wackenheim	-2,2\pm1,52	-2,04\pm0,56	0,38\pm0,93	0,48\pm4,49	0,008*	Welch
Ranawat	14,99\pm2,04	13,8\pm1,67	11,91\pm1,08	12,2\pm1,88	0,003*	ANOVA
Ranawat modif.	26,81\pm2,82	25,08\pm1,37	23,45\pm1,36	23,34\pm1,83	0,007*	ANOVA
Redlund-Johnell	34,37\pm4,32	31,19\pm3,74	29,54\pm4,45	19,07\pm13,17	0,001*	Kruskal-Wallis
Arponen	9,76\pm4,91	9,44\pm3,59	6,4\pm5,62	17,03\pm13,65	0,072	ANOVA
Craneo-Verteb	90,66\pm7,76	86,43\pm1,36	91,95\pm8,41	89,19\pm13,15	0,768	ANOVA
Clivus-canal	153,62\pm7,47	141,23\pm2,5	150,41\pm5,3	135,86\pm20,47	0,001*	Welch
Basal	129,71\pm6,45	139,1\pm4,17	138,06\pm6,86	151,25\pm8,53	0,000*	ANOVA
Boogard	118,22\pm6,24	126,05\pm6,48	123,51\pm6,34	140,63\pm18,9	0,001*	Kruskal-Wallis

*p<0,05

Se realizaron los test de comparaciones múltiples a posteriori en las variables donde se hallaban diferencias estadísticamente significativas, para averiguar entre qué grupos se encontraban dichas diferencias. Estas pruebas post hoc dependen del test que hayamos utilizado previamente. Cuando el p valor es <0,05 en ANOVA, se realizará una prueba Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F; si los test aplicados son Welch o Brown-Forsythe, se hará un T2 de Tamhane; si es una prueba de Kruskal-Wallis, se hará con Bonferroni.

RESULTADOS

En los test de comparaciones múltiples post hoc de las variables **Chamberlain** y **McRae**, no se detectan diferencias estadísticamente significativas al 95% entre los diferentes grupos.

En la medida de **Wackenheim**, las diferencias las observamos entre los grupos control y los pacientes con OI moderada ($p=0,023$) y entre OI leve y OI moderada ($0,041$).

En las variables de **Ranawat** y **Ranawat modificada**, las diferencias se hallaban entre los grupos OI severa y moderada y el grupo control.

Tabla 15. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en las mediciones de Ranawat y Ranawat modificada, comparando pacientes control con tipos de OI.

Ranawat				Ranawat modificada			
Pacientes	N	Subconjunto para alfa = 0.05		Pacientes	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2			1	2
OI moderada	4	11,9125		OI severa	6	23,3417	
OI severa	6	12,2		OI moderada	4	23,45	
OI leve	4	13,8	13,8	OI leve	4	25,075	25,075
Control	28		14,9893	Control	28		26,8054
Sig.		0,326	0,447	Sig.		0,531	0,372

En el método de **Redlund-Johnell**, las diferencias entre los grupos las hallábamos entre el grupo control de pacientes sanos y los pacientes con OI severa ($p=0,001$).

En el **ángulo de la base del cráneo** (N-S-Ba) las diferencias se hallaban entre los grupos control y el resto de grupos y entre el OI severa y el resto de grupos.

Tabla 16. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en el ángulo N-S-Ba, comparando pacientes control con tipos de OI.

Pacientes	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Control	28	129,7071		
OI moderada	4		138,0625	
OI leve	4		139,1	
OI severa	6			151,25
Sig.		1	0,97	1

En el **ángulo clivus-canal** las diferencias las observamos entre el grupo control y los pacientes con OI leve ($p < 0,0001$).

En el **ángulo de Boogard**, las diferencias entre los grupos las hallábamos entre el grupo control de pacientes sanos y los pacientes con OI severa ($p = 0,002$).

Radiografías laterales de cráneo

De forma similar a las RM, realizamos un test de *ANOVA* en las variables que tenían una distribución normal y además varianzas homogéneas. En las variables donde las varianzas no eran homogéneas se realizaron pruebas robustas de igualdad de medias, aplicando los *test de Welch/Brown-Forsythe*. Las medidas cuyos grupos no seguían una distribución normal, se analizaron mediante la *prueba de Kruskal-Wallis*.

RESULTADOS

Tabla 17. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en LC entre los distintos tipos de OI y Controles

Medidas UCC	Controles (n=38)	OI (n=19)			Sig.	Test utilizado
		Leve (n=4)	Moderada (n=7)	Severa (n=8)		
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$		
McRae	-4,54 \pm 2,56	-5,04 \pm 2,58	-3,99 \pm 2,04	-1,93 \pm 4,45	0,292	Kruskal-Wallis
Chamberlain	-1,72 \pm 2,98	-2,85 \pm 4,24	-0,6 \pm 3,26	-0,12 \pm 5,1	0,639	Kruskal-Wallis
McGregor modif.	0,13 \pm 3	-0,81 \pm 4,65	1,54 \pm 2,89	2,12 \pm 4,59	0,442	Kruskal-Wallis
Kovero	-4,52 \pm 3,47	-7,1 \pm 6,91	-5,61 \pm 5,05	-5,57 \pm 7,35	0,909	Kruskal-Wallis
Wackenheim	-3,27 \pm 2,32	-4,25 \pm 2,29	-1,84 \pm 1,24	-2,84 \pm 3,33	0,374	ANOVA
Ranawat	14,33 \pm 1,95	12,49 \pm 1,96	12,55 \pm 1,04	10,08 \pm 1,99	0,000*	ANCOVA
Ranawat modif.	26,35 \pm 3,08	23,41 \pm 3	24,94 \pm 1,57	22,59 \pm 2,36	0,000*	ANCOVA
Redlund-Johnell	33,12 \pm 5	29,68 \pm 6,55	30,27 \pm 4,6	28,79 \pm 5,66	0,000*	ANCOVA
Arponen	8,47 \pm 4,96	13 \pm 12,52	10,07 \pm 6,76	12,88 \pm 8,39	0,534	Welch
Craneo-Verteb	92,94 \pm 7,45	90,43 \pm 2,51	93,55 \pm 11,66	102,65 \pm 7,98	0,018*	ANOVA
Clivus-canal	150,26 \pm 8,35	140,24 \pm 4,19	139,62 \pm 13,17	147,45 \pm 7,22	0,011*	ANOVA
Basal	133,06 \pm 4,87	143,05 \pm 6,38	144,61 \pm 4,42	145,43 \pm 3,21	0,000*	ANOVA
Boogard	121,66 \pm 6,36	127,14 \pm 13,02	128,08 \pm 11,8	127,03 \pm 10,17	0,109	ANOVA

*p<0.05

Además, en las variables donde se determinó una correlación con la edad (Ranawat, Ranawat modificada, Redlund-Johnell y ángulo de la base del cráneo), se introduce la edad en el modelo lineal. Primero se comprueba que no hay interacción significativa de la edad con el tipo de OI y que efectivamente existe influencia de la edad en la variable. Cuando esto se cumple se realiza un *ANCOVA* (análisis de la covarianza) con la edad como covariable. En este test se elimina previamente la relación

lineal de la variable dependiente con la edad, para determinar la influencia de la gravedad de la enfermedad (tipo de OI).

En la variable de **Ranawat** se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y III y control y IV, y entre el grupo OI leve y OI severa. En la medida de **Ranawat modificada** se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo III y el grupo control. En el método de **Redlund-Johnell** las mayores diferencias se observan entre el grupo control y OI severa, aunque estas no son estadísticamente significativas.

Tabla 18. Comparaciones por parejas de Bonferroni en las medidas de Ranawat, Ranawat modificada y Redlund-Johnell, entre Controles y tipos de OI.

Comparaciones por parejas		Variable dependiente		
		Ranawat	Ranawat modificada	Redlund-Johnell
Pacientes	Pacientes	Sig.	Sig.	Sig.
Control	OI leve	1	1	1
	OI severa	0*	0*	0,085
	OI moderada	0,015*	0,119	0,219
OI leve	Control	1	1	1
	OI severa	0,023*	0,677	1
	OI moderada	1	1	1
OI severa	Control	0	0	0,085
	OI leve	0,023	0,677	1
	OI moderada	0,101	0,941	1
OI moderada	Control	0,015	0,119	0,219
	OI leve	1	1	1
	OI severa	0,101	0,941	1

*p<0.05

RESULTADOS

En el **ángulo de la base del cráneo**, no hay interacción significativa de la edad con el tipo de OI y tampoco influencia significativa de la edad en la variable, por lo que se realiza finalmente un *ANOVA* y test de comparaciones múltiples de *Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F*. En este se encuentran diferencias entre el grupo control y los tres tipos de OI.

Tabla 19. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en el ángulo de la base del cráneo, comparando Controles con tipos de OI.

Tipo OI	N	1	2
Control	38	133,0553	
OI leve	4		143,05
OI moderada	7		144,6143
OI severa	8		145,425
Sig.		1	0,759

En la medida del **ángulo craneovertebral**, las diferencias se encontraban entre los grupos OI leve y control y el grupo OI severa.

Tabla 20. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en el ángulo craneovertebral, comparando Controles con tipos de OI.

Pacientes	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
OI leve	4	90,425	
Control	38	92,9382	
OI moderada	7	93,55	93,55
OI severa	8		102,6475
Sig.		0,806	0,061

En el **ángulo clivus-canal**, las diferencias se hallaban entre el la OI moderada y el grupo control.

Tabla 21. Test de Ryan-Einot-Gabriel-Welsch F en el ángulo clivus-canal, comparando Controles con tipos de OI

Pacientes	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
OI moderada	7	139,6214	
OI leve	4	140,2375	140,2375
OI severa	8	147,45	147,45
Control	38		150,2618
Sig.		0,181	0,089

RESULTADOS

9.3 Valores de referencia de las medidas de la UCC en población infantil sana

Dado que la unión craneocervical cambia con el crecimiento, aportamos unos valores de referencia de cada una de las medidas, correspondientes a la muestra control analizada, divididos por grupos de edad. Además, establecemos el valor límite de 2,5 DS a partir del cual se podría sospechar patología.

Distancia D-Línea de McRae (Ba-O)

Con la edad, parece no haber un patrón claro de comportamiento en esta variable, situándose la apófisis odontoides más cerca de la base del cráneo en niños menores de 8 y en mayores de 15 años.

Tabla 22. Valores obtenidos en la medida de McRae en la muestra de pacientes control por grupos de edad

McRae	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	-4,35	-5,03	-5,00	-4,42
DS	2,44	1,62	1,74	2,42
Min	-8,15	-8,50	-8,90	-6,80
Max	0,90	-2,25	-2,90	5,35
Media+2,5DS	1,75	-0,98	-0,65	1,63

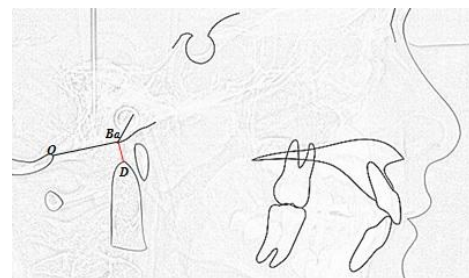


Figura 18. Línea de McRae

Distancia D-Línea de Chamberlain (ENP-O)

En la variable de Chamberlain, tampoco se observa una tendencia clara que se asocie con la edad.

Tabla 23. Valores obtenidos en la medida de Chamberlain en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Chamberlain	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	-1,99	-2,07	-1,73	-1,98
DS	2,85	2,38	2,70	3,79
Min	-6,50	-7,85	-5,35	-7,80
Max	2,95	0,85	4,95	10,15
Media+2,5DS	5,12	3,88	5,01	7,51

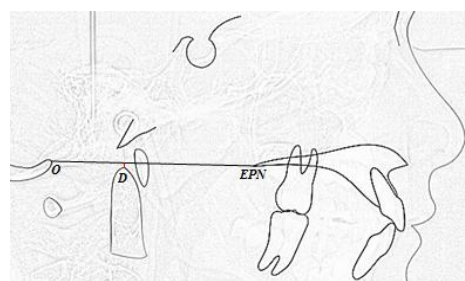


Figura 19. Línea de Chamberlain

Distancia D-Línea de McGregor modificada (EPN-M)

En esta distancia, con la edad, se deduce que la apófisis odontoides se sitúa más caudal con respecto a la base del cráneo cuanto mayor es el paciente.

Tabla 24. Valores obtenidos en la medida de McGregor modificada en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

McGregor modif.	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	-0,03	-0,08	-0,42	-0,77
DS	2,74	2,56	2,58	4,00
Min	-4,05	-6,10	-4,60	-7,15
Max	4,35	2,95	5,50	11,85
Media+2,5D S	6,83	6,32	6,03	9,24

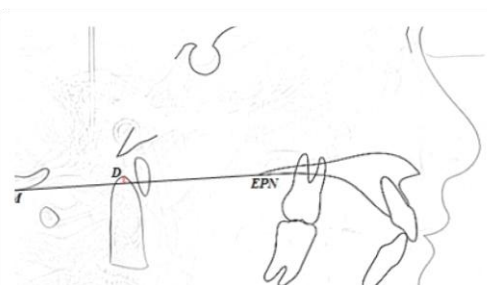


Figura 20. Línea de McGregor modificada

RESULTADOS

Distancia D-Línea de Kovero (paralela a N-S que pasa por M)

En la distancia de la punta de la apófisis odontoides a la línea de Kovero, no se observa ninguna tendencia relacionada con la edad. Hallándose la media de los valores de referencia entre -4,71 y -5,09 mm.

Tabla 25. Valores obtenidos en la medida de Kovero modificada en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Kovero	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	-4,71	-5,05	-4,82	-5,09
DS	2,77	3,18	3,66	4,68
Min	-8,85	-11,85	-10,15	-13,35
Max	-1,30	-0,50	2,80	7,90
Media+2,5D S	2,21	2,91	4,34	6,61

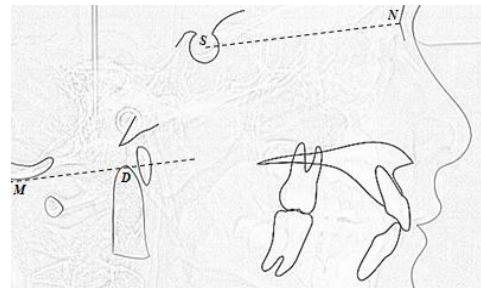


Figura 21. Línea de Kovero

Distancia D-Línea de Wackenheim (S'-Ba)

Con la edad, tampoco hay un patrón claro de comportamiento en esta variable, situándose la apófisis odontoides más cerca de la base del cráneo en niños menores de 8 y en mayores de 15 años, similar a lo que ocurre con la línea de McRae.

Tabla 26. Valores obtenidos en la medida de Wackenheim modificada en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Wackenheim	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	-2,52	-3,75	-3,45	-2,02
DS	2,22	1,81	2,10	1,91
Min	-6,20	-6,70	-9,40	-5,80
Max	1,90	-0,45	-1,10	3,45
Media+2,5D S	3,02	0,78	1,79	2,76

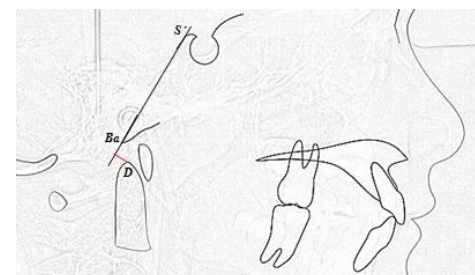


Figura 22. Línea de Wackenheim

Línea de Ranawat (perpendicular entre C2C y eje longitudinal del atlas)

En la variable de Ranawat, observamos que la distancia aumenta con el crecimiento hasta los 14 años, después se estabiliza, e incluso disminuye

Tabla 27. Valores obtenidos en la medida de Ranawat en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Ranawat	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	12,49	14,55	15,63	14,91
DS	1,65	1,79	1,86	1,80
Min	9,85	11,45	11,95	11,35
Max	15,05	17,25	18,30	18,50
Media-2,5DS	8,36	10,09	10,98	10,41

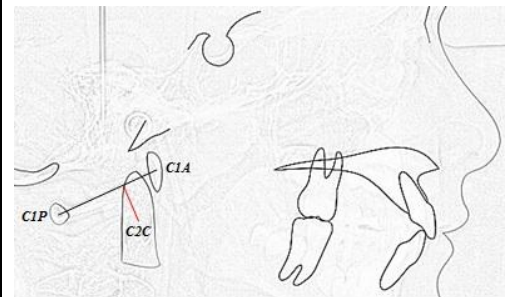


Figura 23. Línea de Ranawat

Línea de Ranawat modificada (perpendicular entre C2i y eje longitudinal del atlas)

En la variable de Ranawat modificada, de forma similar que con la anterior, observamos que la distancia aumenta con el crecimiento hasta los 14 años, después se estabiliza e incluso disminuye.

Tabla 28. Valores obtenidos en la medida de Ranawat modificada en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Ranawat modificada	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	23,31	26,20	28,58	26,90
DS	2,12	2,27	2,93	2,62
Min	19,30	20,75	24,60	21,10
Max	27,00	30,05	34,10	32,00
Media-2,5DS	18	20,52	21,27	20,34

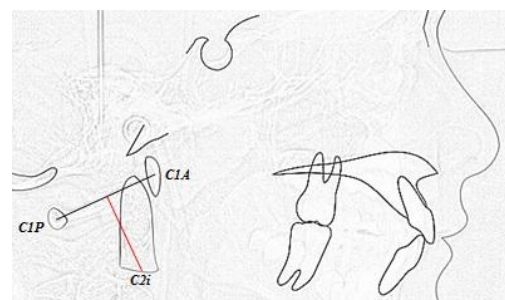


Figura 24. Línea de Ranawat modificada

RESULTADOS

Método Redlund-Johnell (perpendicular de C2i a la línea de McGregor modificada)

Con este método, de forma similar que con las dos distancias previas, observamos que la distancia aumenta con el crecimiento hasta los 14 años, después se estabiliza e incluso disminuye.

Tabla 29. Valores obtenidos en la medida de Redlund-Johnell en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Redlund-Johnell	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	29,12	32,41	35,86	34,97
DS	4,74	3,41	5,06	4,00
Min	20,75	27,30	25,75	25,00
Max	36,50	37,50	43,80	42,50
Media-2,5DS	17,27	23,88	23,23	24,96

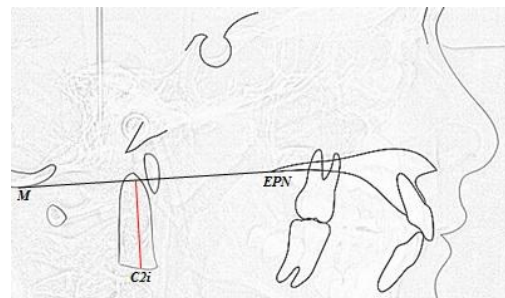


Figura 25. Método Redlund-Johnell

Ángulo Arponen (intersección línea de Kovero con línea D-M)

Con relación al ángulo de arponen se deduce que la apófisis odontoides se sitúa más caudal con respecto a la base del cráneo cuanto más pequeño es el paciente y se va aproximando con el crecimiento.

Tabla 30. Valores obtenidos en la medida de en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Arponen	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	7,06	8,05	9,34	10,20
DS	4,38	4,93	5,24	4,91
Min	2,15	0,80	0,25	1,20
Max	12,40	18,15	16,80	17,60
Media+2,5DS	18,01	20,37	22,43	22,47

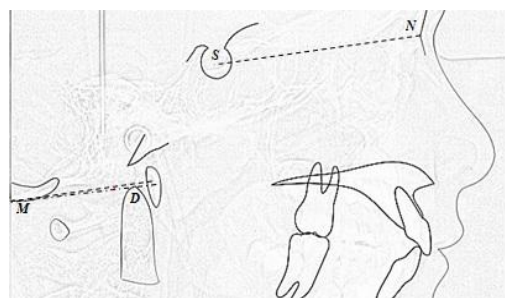


Figura 26. Ángulo Arponen

Ángulo craneovertebral (intersección N-S y eje longitudinal de apófisis odontoides)

En el ángulo craneovertebral, no se observa ninguna tendencia relacionada con la edad. Es más agudo en niños más pequeños, crece haciéndose más obtuso entre los 9 y 11 años y a partir de los 12 años va disminuyendo.

Tabla 31. Valores obtenidos en el ángulo craneovertebral en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Craneo-Vertebral	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	89,45	95,73	91,77	90,74
DS	7,13	6,55	8,14	7,66
Min	82,60	84,60	79,05	75,45
Max	100,55	107,65	108,75	109,40
Media-2,5DS	71,63	79,35	71,42	71,58

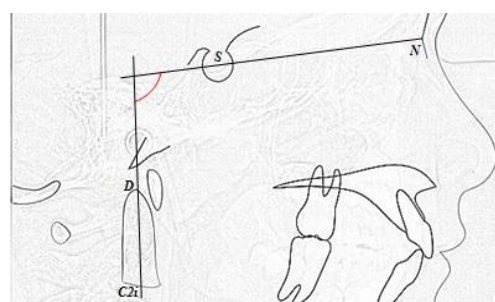


Figura 27. Ángulo craneovertebral

Ángulo Clivus canal: (intersección línea de Wackenheim con cara dorsal del proceso odontoide del axis)

En el ángulo formado por la línea del clivus y la cara posterior de la apófisis odontoides es más agudo en los niños más pequeños, pero no se observa ninguna pauta de comportamiento en relación a la edad.

Tabla 32. Valores obtenidos en el ángulo clivus-canal en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Clivus-canal	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	145,31	154,15	150,43	153,30
DS	7,34	7,71	9,72	6,55
Min	127,90	139,95	138,15	138,05
Max	153,85	169,70	168,90	162,85
Media-2,5DS	126,97	134,87	126,13	136,94

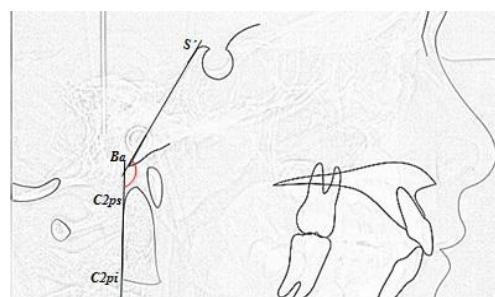


Figura 28. Ángulo Clivus-canal

RESULTADOS

Ángulo basal/ángulo de la base craneal anterior (N-S-Ba)

El ángulo de la base craneal anterior disminuye con la edad, teniendo valores similares entre los 9 y los 14 años.

Tabla 33. Valores obtenidos en el ángulo de la base craneal anterior en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Basal	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	135,72	132,43	132,74	128,98
DS	5,16	4,42	3,77	6,60
Min	128,60	126,80	124,70	120,10
Max	143,70	139,40	138,15	145,50
Media+2,5D S	148,61	143,48	142,17	145,47

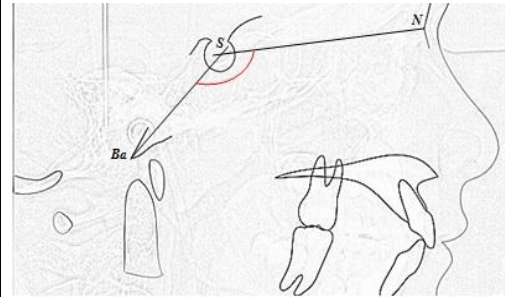


Figura 29. Ángulo de la base craneal anterior

Ángulo de Boogard: (S'-Ba-O)

En cambio con el ángulo formado por la línea del clivus y la línea del foramen magnum, no se observa ninguna pauta de comportamiento en relación a la edad. Siendo el más agudo en los niños más mayores.

Tabla 34. Valores obtenidos en el ángulo de Boogard en la muestra de pacientes control por grupos de edad.

Boogard	Muestra de pacientes Control (años)			
	6-8 (n=10)	9-11 (n=16)	12-14 (n=14)	15-18 (n=26)
Media	123,47	120,62	121,42	118,04
DS	6,09	5,82	7,80	5,84
Min	116,30	111,55	105,85	110,65
Max	135,30	129,85	135,70	132,00
Media+2,5D S	138,7	135,18	140,92	132,63

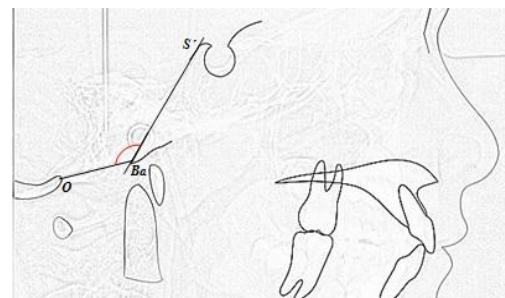


Figura 30. Ángulo de Boogard

9.4 Anomalías de la unión craneocervical en niños con OI

9.4.1. Invaginación basilar

Protrusión del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) dentro del foramen magnum.

El criterio radiográfico ha sido una medición de McRae por encima de 0.

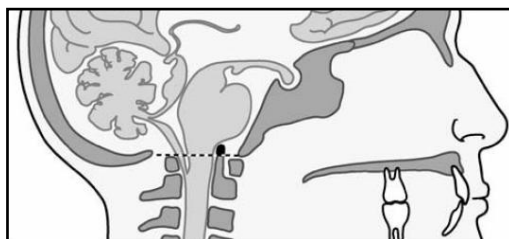


Figura 35. Invaginación basilar. Tomado de Cheung 2011 (68).

De la muestra de pacientes con OI, tres de ellos presentaban signos radiográficos de invaginación basilar. Los tres pacientes padecían OI severa (severa), dos de ellos tenían 9 años (diagnóstico realizado en RM) y uno 13 (diagnosticado en LC). Los valores de dichos pacientes fueron: 0,1 mm y 8,3 mm en los pacientes de 9 años y 6,1 mm en el paciente de 13 años.

Tabla 35. Pacientes con OI que cumplirían el criterio de invaginación basilar (McRae>0).

	Medida	Frecuencia	Porcentaje
McRae	≤ 0	25	89,29
	>0	3	10,71
	Total pacientes OI	28	100

RESULTADOS

9.4.2. *Impresión basilar*

Condición en la que el proceso odontoide del axis está posicionado por encima de los bordes caudales del cráneo, sin llegar a penetrar en el interior del foramen magnum.



Figura 36. Impresión basilar. Tomado de Cheung 2011 (68).

Para evaluar esta patología, hemos utilizado 10 medidas, 7 lineales y 3 angulares. El criterio radiográfico se cumple si las medidas se elevan o disminuyen (en función de cada variable) más de 2,5 DS por encima de la media determinada para su edad en sujetos sanos.

En la siguiente tabla (tabla 36) se expresan los valores límite de anomalía en función de la edad del paciente. En caso de sospecha de que un niño pudiera presentar impresión basilar, cotejaríamos las mediciones que hubiéramos obtenido de su RM o LC con las medidas de la tabla, considerándose patología a partir del valor de referencia aportado.

Tabla 36. Valores de referencia de impresión basilar por grupos de edad. Criterio de 2,5 DS

Medidas UCC	Criterio de Impresión basilar en población infantil (2,5 DS)			
	6-8 años	9-11 años	12-14 años	15-18 años
Chamberlain>	5,12	3,88	5,01	7,51
McGregor modif.>	6,83	6,32	6,03	9,24
Kovero>	2,21	2,91	4,34	6,61
Wackenheim>	3,02	0,78	1,79	2,76
Ranawat<	8,36	10,09	10,98	10,41
Ranawat modif.<	18	20,52	21,27	20,34
Redlund-Johnell<	17,27	23,88	23,23	24,96
Arponen>	18,01	20,37	22,43	22,47
Craneo-Verteb<	71,63	79,35	71,42	71,58
Clivus-canal<	126,97	134,87	126,13	136,94

Se han analizado cuántos niños de nuestra muestra de pacientes con OI cumplirían estos criterios, encontrándose que 3 pacientes presentarían una medición de Chamberlain >2,5 DS, 4 estarían por encima de la medición de McGregor y Kovero, 2 por encima de Wackenheim, 3 pacientes presentarían valores 2,5 veces menores en las mediciones de Ranawat, 1 de Ranawat modificada, 5 de Redlund-Johnell, 4 por encima de Arponen, 1 por debajo del ángulo craneovertebral y 2 por debajo del ángulo de clivus-canal. Siendo las medias y DS los valores obtenidos de nuestra muestra control con pacientes pareados con la misma edad y género.

RESULTADOS

Tabla 37. Pacientes con OI que cumplen criterios de impresión basilar por grupos de edad. Criterio de 2,5 DS.

Medidas UCC	Criterio de Impresión basilar en población infantil (2,5 DS)			
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=5)	12-14 años (n=6)	15-18 años (n=12)
Chamberlain>2,5DS		1	1	1
McGregor modif.>2,5DS		1	2	1
Kovero>2,5DS		1	2	1
Wackenheim>2,5DS		1	1	
Ranawat<2,5DS		1	1	1
Ranawat modif.<2,5DS			1	
Redlund- Johnell<2,5DS		2	1	2
Arponen>2,5DS	2	1	1	
Craneo-verteb<2,5DS			1	
Clivus-canal<2,5DS			1	1

9.4.3. Platibasia

Anomalia morfológica en la que se produce un aplanamiento de la base craneal anterior.



Figura 37. Platibasia. Tomado de Cheung 2011 (68).

Se diagnostica cuando el ángulo de la base craneal anterior o el ángulo de Boogard, tienen más de 2,5 DS por encima de la media de los controles sanos.

Tabla 38. Valores de referencia de platibasia por grupos de edad. Criterio de 2,5 DS

Medidas UCC	Criterio de Platibasia en población infantil (2,5 DS)			
	6-8 años	9-11 años	12-14 años	15-18 años
Basal>2,5DS	148,61	143,48	142,17	145,47
Boogard>2,5DS	138,7	135,18	140,92	132,63

Si se analizan cuántos pacientes de la muestra con OI presentarían platibasia, aplicando este criterio sobre la muestra de niños sanos propia, 9 de los 28 tendrían el ángulo basal mayor de 2,5 DS y 4 de ellos un ángulo de Boogard mayor a 2,5 desviaciones estándar, sobre la media de niños de su misma edad.

RESULTADOS

Tabla 39. Pacientes con OI que cumplen criterios de platibasia por grupos de edad.
Criterio de 2,5 DS.

Medidas UCC	Criterio de Platibasia en población infantil (2,5 DS)			
	6-8 años	9-11 años	12-14 años	15-18 años
Basal>2,5DS		1	4	4
Boogard>2,5DS		1	1	2

Los pacientes que tenían por lo menos uno de estos diagnósticos, se dice que tiene una anomalía de la base del cráneo.

Para determinar cuáles de los pacientes con OI van a requerir un seguimiento más exhaustivo con el crecimiento, se analizaron los valores de la desviación estándar que están por encima de 2,5 para su misma edad, comparados con los niños sanos procedentes de la muestra.

De los 28 pacientes con OI, niños, 17 (60,71%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo en el diagnóstico por imagen realizado si tomamos como valores control de referencia, los pacientes sanos propios.

RESULTADOS

Tabla 40. Pacientes con OI que cumplen algún criterio de anomalía de la base del cráneo. Criterio de 2,5 DS

				Invaginación basilar	Impresión basilar										Platibasia	
PACI	Imagen	OI	Edad	McRae>0	Chamb	McGreg	Kovero	Wack	Ranawat	Ranawat modif.	R-J	Arponen	Cr-verteb	Clivus	Base	Boogard
1	LC	I	6													
2	LC	I	7									21,7				
3	LC	III	8									22,7				
4	LC	IV	8													
5	LC	III	8													
6	LC	III	9	8,3	9	10,7	4,5	3,8	7,2		18,2					
7	LC	III	9	0,1												
8	LC	IV	11													
9	LC	I	11								22,7				147,1	137
10	LC	I	11									28				
11	RM	III	13	6,1	16,7	32,8	33,8	9,3	9,7		-5,7	41,8	67,1	97,9	166,6	174,2
12	LC	IV	13												154,8	
13	LC	IV	13													
14	RM	III	14			6,2	8,6								143,2	
15	RM	III	14												157,6	
16	LC	IV	14												142,1	
17	RM	III	16												148,8	
18	RM	I	16													
19	RM	I	16													
20	RM	IV	16													
21	RM	IV	16						10,1		23					
22	LC	III	16						10,4						147,7	
23	RM	I	17													
24	RM	IV	17													
25	RM	I	17													135,5
26	RM	IV	17													
27	RM	III	17												146,2	
28	RM	III	18		10,2	17	13,9				13,6			136,5	147,1	148,8

10 DISCUSIÓN

10.1 Aplicabilidad de las medidas de la unión craneocervical

La repetición de las medidas de la misma magnitud debería producir resultados iguales o al menos similares. Esto se denomina fiabilidad, estabilidad o concordancia.

La fiabilidad intra e interobservador están conectadas por el concepto de consistencia, que se define por el acuerdo de dos medidas cuantitativas donde ninguna de las dos se asume como “correcta” o gold estándar (108).

La fiabilidad de los criterios radiográficos utilizados en radiografías convencionales está en entredicho por algunos autores, que argumentan que ninguna de las mediciones que se hace en este tipo de radiografías, tiene una sensibilidad mayor al 90% (109).

Estudios que analizan la fiabilidad de las medidas de la UCC

Para evaluar la fiabilidad de los puntos de referencia anatómicos en radiografías laterales de cráneo para el diagnóstico de relaciones patológicas de la unión craneocervical en individuos jóvenes sin patología, Arponen y cols. seleccionaron 20 radiografías laterales, que fueron analizadas por 2 examinadores. Ambos localizaban 2 veces en el tiempo 7 puntos cefalométricos (Silla turca, Nasion, Espina nasal posterior, Basion, Opisthion, punto más inferior de la curva del occipital y punto más superior de la punta del proceso odontoide del axis). Se compararon las diferencias en los resultados. De forma similar, 3 radiografías se analizaron por 11 examinadores y se compararon los resultados (66).

Los puntos basión y opisthion eran los más difíciles de localizar. El basión afecta a la medición del ángulo de la base craneal anterior y a la línea de McRae, y el opisthion interviene en la línea de Chamberlain y también en la línea de McRae. Estas dificultades se subsanan con la línea de McGregor, que es una de las líneas de medición más reproducible (66).

Concluyen que las variaciones en la localización de puntos de referencia, lleva a diferencias numéricas en la evaluación de las relaciones anatómicas de la base del

DISCUSIÓN

cráneo. Estas diferencias tienen, sin embargo, poca significación clínica. Así, los métodos documentados son aplicables para evaluar la patología basilar (66).

En nuestro estudio, localizamos 14 puntos cefalométricos, pero no analizamos la reproducibilidad de los puntos aislados, sino de las medidas implicadas. Si observamos los resultados del índice CCI para la fiabilidad intraobservador en nuestras LC, encontramos que las medidas menos fiables serían McRae (*Ba-O*), Ranawat (distancia de *C2C* a *CIA-CIP*) y Boogard (*S'-Ba-O*). Por lo que se podría decir que el basión, el opisthión y el anillo esclerótico del axis son los más difíciles de localizar en las LC, debido a la superposición de estructuras. En el acuerdo interobservador encontramos una fiabilidad baja en Chamberlain (*EPN-O*), McGregor modificada (*EPN-M*), Mc Rae, Wackenheim (distancia de *D* a *S'-Ba*) y Boogard.

Las medidas más reproducibles en LC serían la línea de Kovero (paralela a *N-S* que pase por *M*), la medida de Ranawat modificada (distancia de *C2i* a *CIA-CIP*), el método de Redlund-Johnell (distancia de *C2i* a *EPN-M*), el ángulo de la base craneal (*N-S-Ba*), el ángulo craneovertebral (*N-S* bisectriz con *D-C2i*), el ángulo de arponen (paralela a *N-S* que pase por *M* bisectriz con *D-M*) y el ángulo clivus-canal (*S'-Ba* bisectriz con *C2ps-C2pi*). Por lo que se presupone que los puntos implicados en estas mediciones serían más sencillos de localizar en las LC.

Kwong y cols. tratan también de evaluar algunas de las medidas utilizadas para el diagnóstico de anomalías de la base del cráneo en TC de pacientes sanos. Evalúan retrospectivamente 200 TC del plano sagital medio de la UCC (100 de hombres y 100 de mujeres), incluyendo pacientes entre los 18 y los 49 años. Dos radiólogos realizaron las mediciones de Wackenheim, McRae, Chamberlain, McGregor, Redlund-Johnell y Ranawat-modificada. El primer radiólogo repitió 50 de las mediciones al cabo de 15 días para evaluar la fiabilidad intraobservador y un segundo radiólogo realizó las mediciones en 50 de las TC para evaluar la fiabilidad interobservador (71).

La línea de Wackenheim fue la menos fiable de las mediciones. Los valores analizados con el CCI intra e interobservador fueron muy pobres, de 0,51 (moderado) y 0,06 (leve) respectivamente. Lo explican debido a que la superficie dorsal del clivus en las TC no se ve como una línea recta como se ve en las LC. Por otro lado, el acuerdo

para las demás variables fue de moderado a bueno, siendo el método de Redlund-Johnell el más reproducible para evaluar la UCC, con valores de 0,97 de acuerdo intra y 0,96 interobservador (71).

Comparando nuestros resultados hallados en RM y analizados con el CCI, encontramos valores más elevados de acuerdo tanto intra como interobservador en nuestro estudio, excepto en la medida de Ranawat modificada, donde el estudio de Kwong y cols. publica valores más altos.

Otro estudio más reciente que pretende determinar el parámetro cefalométrico más fiable para el diagnóstico de impresión basilar es el de Lee y cols en el año 2013 (108).

Tres cirujanos de columna realizaron análisis cefalométricos de LC, dos veces separadas en el tiempo, de 22 pacientes con impresión basilar y 25 pacientes controles de la misma edad y género. La media de los grupos era de 67 años. Los métodos de medida fueron la línea de McGregor, McRae, Chamberlain, Ranawat, Ranawat modificada y Redlund-Johnell. La impresión basilar la confirmaban posteriormente con RM o TC (108).

Aplicando el CCI encuentran que la medida de Redlund-Johnell y la medida de Ranawat modificada tenían la mayor puntuación del CCI en ambos grupos controles y con impresión basilar, en el estudio intra e interobservador. La línea de McGregor tenía la puntuación más baja del CCI intraobservador. McRae y Ranawat tenían valores bajos de CCI en ambos grupos. La línea de Ranawat tenía una baja puntuación de CCI en el estudio interobservador. Redlund-Johnell y la medida de Ranawat modificada son los métodos más fiables, por lo que el arco anterior del atlas y el punto más bajo del axis podrían ser los puntos anatómicos más fiables en LC (108).

En nuestro estudio, analizado también con el *Coefficiente de Correlación Intraclass*, teniendo en cuenta sólo las seis medidas estudiadas por este autor, encontramos resultados similares. Las medidas más fiables serían el método de Redlund-Johnell y la medida de Ranawat modificada, con valores de CCI más elevados en ambos grupos, intra e interobservador.

DISCUSIÓN

Dificultad en la localización de los puntos de referencia

Los puntos anatómicos para el análisis de las anomalías de la base del cráneo se localizan de forma similar en LC y en las imágenes de RM y TC del plano medio sagital, luego el valor de las mediciones de las relaciones anatómicas de la unión craneovertebral es independiente de la modalidad de la imagen (55).

Pero lo cierto es que dado que las medidas están directamente relacionadas con la identificación de determinados puntos anatómicos, el valor de estas medidas está condicionado a la localización de los mismos. Los puntos pueden ser ambiguos, llevando a resultados diferentes en la interpretación de la medida.

En LC, prueba que se realiza en pacientes con susceptibilidad a tener anomalías de la base del cráneo como evaluación inicial de patología, al ser una radiografía convencional nos encontramos con la principal desventaja de la superposición de estructuras, lo que dificulta la localización de determinados puntos, principalmente los puntos que delimitan el foramen magno (*Basión* y *Opisthión*) y el punto más inferior de la escama del occipital (*M*). Los dos últimos pueden no aparecer en la imagen que se solicita para el diagnóstico ortodóncico, que se centra en la relación de los maxilares y olvida la región más posterior del occipital. Si esto ocurre, sobretodo en pacientes de más edad, habría que estimarlos siguiendo el contorno de las estructuras. También resulta complicado localizar el centro del anillo esclerótico del axis (*C2C*), necesario para la línea de Ranawat, lo cual se soluciona con la línea de Ranawat modificada, que cambia este punto por el punto medio del borde inferior del proceso odontoide del axis (*C2i*).

Las discrepancias se subsanan al realizar las mediciones en las RM, ya que al evitar la superposición de estructuras, las medidas son más reproducibles. Pero en las RM, debido a la colocación de la cabeza del paciente, hay puntos que pueden no localizarse en el corte seleccionado. En este estudio se ha seleccionado el corte en el que mejor se veía el punto más superior de la apófisis odontoides del axis (*D*), referencia para la mayor parte de las mediciones. Las dificultades se encontraron al localizar en el mismo corte, el punto más anterior de la sutura frontonasal (*Nasión*). Por ello es

importante tener todos los cortes de la RM, que sirven de orientación para localizar el punto de referencia.

Estandarización de la posición de la cabeza

Con la extensión o flexión del cuello se modifica la relación con la apófisis odontoides con estructuras anatómicas como el clivus (71).

Por lo tanto, es fundamental que exista un protocolo en el posicionamiento de la cabeza del paciente, tanto para las LC como para las RM. En nuestro estudio, todas las LC procedían de un centro de radiodiagnóstico donde colocaban al paciente con el plano de Frankfurt paralelo al suelo y se fijaba la posición con las olivas. En las RM, procedentes en su totalidad del Hospital Universitario de Getafe, al paciente se le coloca en decúbito supino con la cabeza en posición neutral, sin flexión o extensión.

Así pues, la posición del paciente para las radiografías simples estándar es similar a las RM cerebrales. Por lo tanto, las potenciales diferencias no estarían causadas por el posicionamiento del paciente.

Calibración de las imágenes

Otro aspecto a tener en cuenta es el grado de magnificación radiográfica que se presupone al medir distancias. Los valores de referencia que manejamos, vienen determinados con centésimas de milímetro, lo que requiere una gran precisión en las mediciones. Para ello hemos utilizado un programa informático visualizador de imágenes DICOM, descargado gratuitamente en internet, que además de calibrar las imágenes para evitar la magnificación, da un mayor alcance a la reproducibilidad de posteriores estudios.

DISCUSIÓN

10.2 Estructura de la base del cráneo en población sana

Línea de McRae

La línea de referencia más utilizada es la línea de McRae. Esta línea definida por McRae y Barnum en 1953 determina la dimensión anteroposterior del foramen magnum y se dibuja del borde anterior al posterior de este. En pacientes sanos, la punta del proceso odontoide del axis no debería proyectarse por encima de esta línea (67,71,96,110-112).

Además la línea de McRae es conceptualmente la más fácil de entender y recordar ya que no requiere la memorización de ningún número. Todos los autores coinciden en considerar patológico que la apófisis odontoides del axis se proyecte por encima de esta línea.

De las 28 RM de nuestros pacientes control, ninguno tiene valores positivos para esta línea; en cambio encontramos que 2 de las 38 LC de pacientes control tienen valores positivos de 2,7 y 5,4 mm. Esto puede deberse a la dificultad de la localización de los puntos de referencia Basión y Opisthión, explicado previamente en el apartado anterior.

Línea de Chamberlain

En 1939, Chamberlain describe la línea basal que se extiende de la espina nasal posterior al borde posterior del foramen magnum (opisthión), como método diagnóstico de impresión basilar. Chamberlain afirmó que todas las partes del atlas y del axis deberían pasar por debajo de esta línea (97). Sin embargo fue Saunders en 1943, quién publicó los valores normales de la medición de Chamberlain en radiografías laterales de cráneo en 100 pacientes sanos, probablemente americanos. La apófisis odontoides del axis estaba, de media, 1 mm por debajo de la línea (-1 mm), siendo su desviación estándar de $\pm 3,6$ mm (55).

La punta del proceso odontoide de pacientes sanos comúnmente se encuentra por debajo o simplemente tangente a la línea de Chamberlain, pero también se puede proyectar por encima de esta línea en una distancia de varios milímetros. La mayor

parte de los autores coinciden en considerar que existe patología de la base del cráneo cuando la punta del proceso odontoide del axis se proyecta más de 5 mm sobre la línea de Chamberlain (49,53,55,56,82,110).

Kovero y cols. en su muestra de 108 pacientes control entre 18 y 59 años, obtienen una media para la medición de Chamberlain de $0,7 \pm 3,3$ mm. Luego su muestra de pacientes sanos no presentaba de media un valor negativo por debajo de la línea (55).

Posteriormente se han venido realizando estudios que tratan de cotejar si este valor es válido con otros métodos diagnósticos. Así, Cronin y cols. publican sus resultados evaluando retrospectivamente 200 RM (111) y 150 TC (112) de pacientes adultos (18-82 años) sin síntomas que pudieran sugerir impresión basilar. Excluyeron a los pacientes con anomalías o traumas en la columna o que tuvieran alguna causa posible de impresión basilar primaria o secundaria. Publican los valores de referencia de Chamberlain, McGregor y McRae de su muestra. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las RM y las TC ($p > 0,05$) (112).

El principal inconveniente de la línea de Chamberlain es que el reborde posterior del foramen magnum (punto opisthión) muestra una gran variabilidad anatómica y también puede ser difícil de localizar radiográficamente, por ello surge la línea de McGregor.

Línea de McGregor

La línea de McGregor surge de la dificultad de localizar en una visión lateral estándar el borde posterior del foramen magnum (opisthión), necesario para trazar la línea de Chamberlain. Por esta razón McGregor propone una línea que se dibuja del margen posterior del paladar duro al punto más inferior de la superficie escamosa del occipital. Midió la distancia de la punta de la apófisis odontoides a esta línea en 204 radiografías laterales de cráneo de pacientes africanos, la mayoría adultos jóvenes (98).

Generalmente se considera anormal si la punta del proceso odontoide del axis se proyecta más de 7 mm sobre la línea basal de McGregor (49,53,55,56,82).

DISCUSIÓN

Tratando de buscar unos valores que pudiesen aplicarse a individuos asiáticos, Tassanawipas en 2005 publica la media y desviación estándar de esta medición en una muestra de adultos sanos asiáticos (110).

Sin embargo, Chamberlain y McGregor son criticadas porque el punto de referencia anterior, el paladar duro, se puede distorsionar por una configuración facial anormal o por paladares muy ojivales (110).

Línea de Kovero

Esta línea la describen por primera vez Kovero y cols. en el año 2006. Ellos la denominan DM, pero en el presente estudio se la ha denominado Línea de Kovero.

Surge para evaluar la anatomía craneovertebral sin utilizar la espina nasal posterior como punto de referencia. Una de las razones que argumentan los autores fue conocer que este punto se modifica en pacientes sometidos a cirugía ortognática del maxilar, lo que no es particularmente raro en pacientes con OI, y se requeriría un método alternativo para el seguimiento de estos pacientes. Además, los pacientes con OI presentan alteraciones en el tamaño y la estructura de sus caras; por ello, la posición de la espina nasal posterior así como de otros puntos de referencia puede diferir de los controles (55).

La medición de esta distancia requiere el cálculo de una línea paralela a la trayectoria de la línea Nasion-Sella que pase a través del punto más caudal del hueso craneal posterior. La distancia se calcula como perpendicular entre la punta del proceso odontoide del axis y esta línea, siendo los valores positivos cuando la punta sobrepasaba la línea. Su población control adulta (media de 32,8 años) tiene unos valores de esta línea de $-1,3 \pm 3,6$ mm medido en LC (55).

Línea de Wackenheim

La línea Wackenheim-clivus es una tangente a lo largo de la superficie superior del clivus. Extensión de la punta de la apófisis odontoides por encima o por detrás de esta línea es anormal e indica impresión basilar (99).

Encontramos valores de referencia numéricos descritos previamente en el artículo de Kwong, donde obtienen una media de $-0,9 \text{ mm} \pm 2,2 \text{ mm}$ de desviación estándar (rango $-6,7$ a $5,3 \text{ mm}$) (71).

Línea de Ranawat

En 1979, Ranawat publica una investigación de la fusión espinal de la columna cervical en pacientes con artritis reumatoide. Para estudiar la patología a nivel de la columna vertebral superior, propone una medición que calcula en una radiografía lateral de cráneo. Dicha medición, denominada línea de Ranawat se determina calculando la distancia perpendicular entre el centro del anillo esclerótico del axis y la línea dibujada a lo largo del eje longitudinal del atlas. Los valores normales de esta distancia que determinó para 26 radiografías laterales de individuos sanos son de $17 \pm 2 \text{ mm}$ en hombres y $15 \pm 2 \text{ mm}$ en mujeres (100).

Tassanawipas en pacientes asiáticos determina unos valores ligeramente menores que los originales de Ranawat. Encontrando $15,75 \pm 1,71 \text{ mm}$ y $14,09 \pm 1,38 \text{ mm}$ en hombres y mujeres respectivamente. Además, después de evaluar como parámetros estándar de impresión basilar las líneas de Chamberlain, McGregor, McRae y Ranawat, recomienda utilizar las líneas de McRae y Ranawat en la evaluación inicial de la anomalía basilar. Argumenta que las líneas de Chamberlain y McGregor son alternativas viables, pero se debe saber que pueden dar falsos positivos (110).

Línea de Ranawat modificada

Descrita por Kwong y cols. surge de la dificultad de localizar el anillo esclerótico del axis. Lo sustituye por el punto medio del borde inferior de la apófisis odontoides del axis, más sencillo de determinar. Tras evaluar 200 TC de pacientes sanos (100 de hombres y 100 de mujeres) de forma retrospectiva, establece unos valores límite de patología de $23,7 \text{ mm}$ para hombres y $24,2 \text{ mm}$ para mujeres. Unas cifras menores nos harían pensar en impresión basilar (71).

Método de Redlund-Johnell

El criterio Redlund-Johnell utiliza la distancia entre la línea de McGregor y el punto medio del borde inferior del cuerpo vertebral del axis, medida a lo largo del eje

DISCUSIÓN

longitudinal de la apófisis odontoides. Una distancia inferior a 34 mm en hombres o menos de 29 mm en las mujeres se considera anormal e indica impresión basilar (101).

Kwong y cols. proponen unos valores ligeramente más bajos para considerar anomalía de la base del cráneo, considerando patológico para hombres, un valor inferior a 31,6 mm y para mujeres un valor menor de 27,4 mm (71).

Ángulo de Arponen

Arponen lo denomina ángulo DM pero en este estudio se le ha llamado ángulo de Arponen por el nombre de la autora del artículo. Este ángulo surge de la necesidad de corregir la magnificación radiográfica de la distancia de Kovero.

Este ángulo se calcula con la intersección entre la línea de Kovero (línea paralela a la trayectoria de la línea Nasion-Sella que pasa a través del punto más caudal del hueso craneal posterior) y una línea que une este punto más inferior del occipital (*M*) con el vértice de la apófisis odontoides (*D*) (57).

Para obtener valores de referencia calcularon este ángulo en 290 LC de 68 sujetos (entre 0 y 26 años) que formaban parte de un estudio longitudinal. Determinan una relación positiva estadísticamente significativa entre la distancia de Kovero y el ángulo de Arponen (coeficiente de correlación de Pearson: 0,980). Publican valores límite de patología, divididos por grupos de edad. Consideran patología valores mayores de 10,8 mm en pacientes entre 0-2 años, mayores de 14,3 mm entre 3-4 años, mayores de 13 mm entre 5-6 años, mayores de 11,7 mm entre 7-8 años y mayores de 12,4 mm en pacientes a partir de los 9 años (57).

Ángulo craneovertebral

Se define por la intersección de la línea Nasion-Sella y el eje longitudinal del proceso odontoide estimado visualmente (55).

El único estudio que se ha encontrado que utiliza esta variable es el de Kovero y cols. (55) que encuentran un valor de media $92,1^{\circ} \pm 8,3$, similar al nuestro de $92,93^{\circ} \pm 7,44$ ($n=38$ LC de pacientes control), sugiriendo que este ángulo se mantiene constante con la edad.

Ángulo clivus-canal

El ángulo clivus-canal está formado por la línea Wackenheim-clivus (tangente al borde posterior del clivus, $S'-Ba$) y la línea que recorre el borde posterior del proceso odontoides del axis. El rango normal es de 180° en extensión a 150° en flexión. Se describe una compresión de la médula espinal cuando el ángulo es inferior a 150° (4).

Botelho y cols. estudian el ángulo clivus-canal en 33 pacientes control (media de 45 años). Publican valores de referencia de $148,42^\circ \pm 9,88^\circ$ (102).

Ángulo de la base craneal anterior

El ángulo basal, también denominado ángulo del esfenoides fue descrito en las radiografías laterales de cráneo por McGregor como la intersección de Nasión-centro silla turca (Sella) y Sella-Basión. Nos aporta un solo valor para población normal siendo de 134° (98).

Un ángulo obtuso anormal es la mejor indicación de platibasia o aplanamiento de la base del cráneo. Aunque esto puede ser un hallazgo aislado, se asocia frecuentemente con invaginación basilar e impresión basilar (49).

Cuando la punta de la apófisis odontoides es difícil de localizar en las radiografías, el ángulo de la base craneal anterior utilizando como criterio diagnóstico el seleccionar a pacientes con $+2,5$ desviaciones estándar para una evaluación más exhaustiva, puede ser clínicamente importante (57).

Koenigsberg evalúa este ángulo en resonancias magnéticas del plano medio sagital de 200 adultos y 50 niños (edades desconocidas). La media del ángulo es de $129^\circ \pm 6^\circ$ para adultos y $127^\circ \pm 5^\circ$ para niños, siendo valores menores a los publicados previamente (113). Kovero encuentra resultados similares en radiografías laterales de adultos ($129,8^\circ \pm 5,5^\circ$) (55).

Botelho y cols. también publican valores de referencia para el ángulo basal. De los 33 pacientes que forman su grupo control (45 ± 12 años), publican unos valores de

DISCUSIÓN

$118,71^{\circ} \pm 7,11^{\circ}$. Sugieren que valores por encima de los 133 grados es un indicativo de platibasia (102).

El valor que nosotros encontramos en nuestra población control de niños sanos es de $129,70^{\circ} \pm 6,45^{\circ}$ (RM de los 28 controles, media 16,32 años) y $133,06^{\circ} \pm 4,87$ (LC de los 38 controles, media 11,2 años).

Ángulo Boogard

En 1865, Boogard fue el primero en examinar la platibasia de forma extensa. Este ángulo determina el aplanamiento del clivus (103). Los puntos implicados son el punto más posterior del borde superior del dorso de la silla turca (S'), y los márgenes anterior y posterior del foramen magnum (Basión y Opisthión). Se considera un valor normal entre $126^{\circ} \pm 6^{\circ}$. En la platibasia excede de 136°

Botelho y cols. también publican valores de referencia para el ángulo de Boogard. De los 33 pacientes que forman su grupo control (45 ± 12 años), publican unos valores de $126^{\circ} \pm 9,40^{\circ}$ (102).

10.3 Estudio en población infantil sana

Hasta el año 2010, los valores de referencia que se utilizaban para evaluar la unión craneocervical en niños, habían sido tomados de estudios realizados en población adulta.

Arponen y cols. analizan los cambios que se producen en la base del cráneo en población infantil sana, para poder establecer unos valores normales en función del género y por rangos de edad. Encuentran que en niños pequeños, la apófisis odontoides del axis está situada en una relación caudal con respecto a las estructuras de la base del cráneo. Con la edad, tienen una tendencia a aproximarse en las mediciones de Chamberlain, McGregor y McRae, pero no es así con la línea de Kovero. Esta línea no depende de la edad, así pues, un cambio notable en esta medida puede ser un buen indicador de un desarrollo individual anormal (84).

En niños entre los 5-6 años, las medidas de la base del cráneo tienen diferencias estadísticamente significativas con respecto a los grupos de mayor edad (84).

Ninguno de los sujetos sanos del estudio de Arponen excedía los límites de platibasia o impresión basilar o tenían medidas positivas de la línea de McRae como signo de invaginación basilar (84).

De nuestro grupo control de pacientes sanos (n=28), dos de ellos tenían valores positivos de la medición de McRae como signo de invaginación basilar (2,7 y 5,4 mm), además, este último presentaban más de 2,5 DS sobre las líneas de Chamberlain, McGregor y Kovero, como criterios de impresión basilar. Otro de los controles obtuvo valores de 2,5 DS por encima de Chamberlain y uno de los pacientes presentaría platibasia con 2,5 DS sobre la norma determinada para su edad en sujetos sanos en el ángulo de la base craneal anterior.

En los artículos posteriores del grupo de Arponen y cols. (57,85,86) y en el estudio piloto realizado (“Estudio de la Unión craneocervical en niños con OI” trabajo de fin de Máster de Ciencias Odontológicas publicado en 2013), no se encuentran diferencias entre género masculino y femenino. Luego se publican valores de referencia por grupos de edad pero no subdivididos en niños y niñas.

Cheung y cols. también analizan la anatomía de la base del cráneo en niños sanos. De su muestra de 191 controles sanos, encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos de edad en las mediciones de McRae, Chamberlain, McGregor y línea de Kovero. Sin embargo, después de los 9 años estas medidas se mantienen constantes. El ángulo de la base craneal anterior no varía significativamente con la edad (68).

En los pacientes sanos, nosotros encontramos diferencias estadísticamente significativas por grupos de edad en las mediciones de Ranawat (distancia del centro del anillo esclerótico del axis al eje longitudinal del atlas), Ranawat modificada (distancia del borde inferior del axis al eje longitudinal del atlas) y Redlund-Johnell (distancia del borde inferior del axis a la línea de la espina nasal posterior a la escama del occipital). En la variable de Ranawat, las diferencias se hallaban entre el grupo de 6-8 años y los

DISCUSIÓN

grupos de mayor edad. En la variable de Ranawat modificada, las diferencias estaban entre el grupo de 6-8 años y los de mayor edad y entre el grupo de 9-11 años y los de mayor edad. En la medición de Redlund-Johnell se encuentran diferencias entre el grupo de 6-8 años y los grupos 12-14 y 15-18 años y entre el grupo de 9-11 con el de 12-14 años. Estas medidas no las analizan los estudios de Arponen ni de Cheung.

Además publicamos una correlación positiva con la edad en Ranawat ($r=0,539$), Ranawat modificada ($r=0,699$) y Redlund-Johnell ($r=0,663$) y una correlación negativa en ángulo de la base del cráneo ($r=-0,338$), por lo que disminuye con la edad.

Tabla 41. Valores medios de las mediciones de la unión craneocervical en sujetos control sanos

			Mediciones lineales (mm)								Mediciones angulares (grados)				
Autor (año)	Muestra	Imagen	McRae	Chamberlain	McGregor	Kovero	Wackenheim	Ranawat	Ranawat modificada	Redlund Johnell	Arponen*	Craneo-vertebral	Clivus-canal	N-S-Ba	Boogard
Saunders (1943)	n=100	LC		-1±3,6											
McGregor (1948)	n=204 africanos	LC			1,45±2,73♂ 0,44±2,8♀									134	
Ranawat (1979)	n= 26	LC						17±2♂ 15±2♀							
Tassanawipas (2005)	20-89 años (n=114 asiáticos)	RM			0,33±1,2♂ 0,17±0,7♀			15,75±1,71♂ 14,09±1,38♀							
Koenigsberg (2005)	n=200 adultos y 50 niños	RM												129±6adultos 127±5niños	
Kovero (2006)	18-59 años (n=108)	LC	-5±2,4	0,7±3,3	2,3±3,2	-1,3±3,6						92,1±8,3		129,8±5,5	
Cronin (2007)	18-80 años (n=200 europeos)	RM	-4,6±2,6	-1,2±3	-0,9±3										
Cronin (2009)	18-82 años (n=150 caucásicos)	TC	-5±1,8	-1,4±2,4	-0,8±3										
Kwong (2011)	18-49 años (n=200)	TC	-5,8±1,6	-2,3±2,6	-1,6±2,8		-0,9±2,2		29,7±2,6	37,5±4					
Bothelho (2013)	45±12 años (n=33)	RM											148,4±9,8	118,7±7,1	126±9,4
Ríos estudio TFM (2013)	6-13 años (n=26)	LC	5,85±2,74	-2,86±2,3	0,47±2,68	4,29±2,84		15,25±2,75				92,7±4,9		133,2±5,9	
Ríos estudio Tesis (2015)	6-16 años (n=38)	LC	4,54±2,56	-1,72±2,98	0,13±3	4,52±3,47	-3,27±2,32	14,33±1,95	26,35±3,08	33,12±5	8,47±4,96	92,9±7,5	150,3±8,4	133,1±4,9	121,7±6,4
Ríos estudio Tesis (2015)	13-18 (n=28)	RM	4,87±1,24	-2,26±3,23	-1,16±3,33	5,57±4,23	-2,20±1,52	14,99±2,04	26,81±2,82	34,37±4,32	9,76±4,91	90,7±7,8	153,6±7,5	129,7±6,5	118,2±6,2

♂:hombres; ♀:mujeres; TFM: Trabajo Fin Máster Ciencias Odontológicas; *Valores publicados previamente por grupos de edad

DISCUSIÓN

10.4 Anomalías de la base del cráneo en OI

Son escasos los trabajos que estudian las anomalías de la UCC en esta enfermedad, aun sabiendo que su incidencia es elevada y que sus consecuencias pueden llegar a ser mortales. Uno de los posibles motivos de ello es que la OI está catalogada dentro de las enfermedades raras, por ello resulta difícil encontrar muestra suficiente para poder realizar un trabajo de investigación.

Además, no existe uniformidad en cuanto a los criterios diagnósticos que sirven para catalogar si el paciente con OI puede padecer patología o no.

Cuando estudiamos las anomalías de la base del cráneo en pacientes con OI el límite diagnóstico más habitual que se ha usado clásicamente es considerar patología cuando la punta de la apófisis odontoides sobresale más de 5 mm sobre la línea de Chamberlain o más de 7 mm sobre la línea de McGregor, como el estudio de Jensen y cols. Estos autores, publican que el 19% de su grupo de pacientes con OI tienen invaginación basilar, basándose en estos criterios.

Si aplicamos estos valores límite, obtenemos una prevalencia similar, pudiendo clasificarse al 17,86% de nuestros pacientes con OI (5 niños de 28), de tener resultados anormales. Los 5 pacientes presentan valores por encima de 5 mm en Chamberlain y de ellos, 3 también valores por encima de 7 mm en McGregor.

Sawin sin embargo, utiliza criterios menos exhaustivos, considerando patología cuando la apófisis odontoides sobresalía por encima del foramen magnum (línea de McRae), o alcanzaba más de 2,5 o más de 4,5 mm sobre las líneas de Chamberlain o McGregor respectivamente. En su estudio, los 18 pacientes con OI presentaban invaginación basilar desde el inicio, ya que era un criterio de inclusión (50).

En nuestro estudio si aplicamos los criterios de Sawin, 9 de nuestros 28 pacientes (32,14%) presentarían patología de la base del cráneo. Los 9 pacientes tienen valores por encima de 2,5 y 4,5 mm sobre Chamberlain y McGregor, y 2 de ellos valores positivos de McRae.

Engelbert y cols. publican una presencia de anomalías de la base del cráneo en el 17% de sus pacientes con OI (entre 1 y 15 años). Utiliza para ello la medición de McGregor, pero no explica el límite a partir del cual se establece la patología (41).

Janus y cols. en el año 2003, de su muestra de 130 pacientes con OI de entre 0 y 18 años, en 13 sospecharon impresión basilar basándose en la “protrusión del proceso odontoide por encima de las líneas de Chamberlain y McGregor” en radiografías laterales de cráneo (46).

En nuestra muestra de 28 pacientes con OI, si nos basamos en el mismo criterio diagnóstico, 13 pacientes tendrían valores positivos de Chamberlain y McGregor. Luego, nuestro porcentaje de pacientes en los que se puede sospechar impresión basilar es significativamente mayor (46,43%), comparado con el suyo (13 de 130= 10%).

Encontraron también que el ángulo de la base del cráneo era más obtuso de media en su población con OI comparada con el ángulo en la población normal: 168°, rango 160°-175° (46).

En nuestros pacientes con OI, la media del ángulo de la base del cráneo es 143,76°. Su rango varía entre 129,8° y 165,8°.

Para tratar de solventar los problemas de metodología, hemos seguido la de un grupo de investigación de la Universidad de Helsinki, que ha publicado varios trabajos sobre las anomalías de la unión craneovertebral en pacientes con OI.

Kovero y cols. es el artículo pionero. En él, comparan la anatomía de la base del cráneo de 54 pacientes adultos con 104 adultos sanos que toman como controles (55).

Basándose en los resultados de la población control, proponen unos límites diagnósticos para usarse en población adulta independientemente de la modalidad de la imagen, ya que las medidas umbral previamente utilizadas para diagnosticar anomalías basilares en pacientes con OI son demasiado bajas (55).

DISCUSIÓN

La invaginación basilar puede ser diagnosticada cuando el proceso odontoide no está situado de forma completa por debajo del nivel del foramen magnum. En los pacientes con OI de su estudio, el proceso odontoide sobresalía dentro del foramen magnum en el 22,2% de los casos (55).

En nuestro estudio 3 de los 28 niños con OI (10,71%) presentaba invaginación basilar basada en la misma definición. Esto se debe a que la mayoría de nuestros pacientes son niños y adolescentes, mientras Kovero y cols. examinaban adultos con una media de edad de 36 años. Estas observaciones sugieren que la invaginación basilar, se desarrolla predominantemente en la edad adulta.

Para impresión basilar proponen unos límites diagnósticos nuevos. Dado que calculan la media y la desviación estándar de sus controles sanos, los pacientes con más de 3 desviaciones estándar por encima de la media en las mediciones de Chamberlain, McGregor y Kovero, presentarían esta patología (55).

Por ello, el límite de evaluación apropiado en pacientes adultos de la medición de Chamberlain sería 10,6 mm (media: 0,7; DS: 3,3) y para la medición de McGregor sería 11,9 mm (media: 2,3; DS: 3,2), con la magnificación corregida. De forma similar, el límite de evaluación para la distancia de Kovero sería de 9,5 mm (media: -1,3; DS: 3,6) (55).

Platibasia (que lo definen con un ángulo base craneal anterior $> 146^\circ$, debido a que la media que tienen en pacientes control es de $129,8^\circ \pm 5,5$ y utilizan el criterio de las 3 DS) se presentó en 11,1% de los pacientes (55).

De nuestros pacientes 10 de 28 (35,71%) presentarían un ángulo mayor de 146° .

El valor medio del ángulo craneovertebral es casi idéntico en ambos grupos control y con OI, pero tienen un mayor rango y variación pacientes con OI (55).

Nuestros hallazgos coinciden con los suyos en esta variable. En nuestra muestra con OI, el ángulo craneovertebral mide una media de $93,36^\circ$ (rango: $63,2^\circ$ - $113,9^\circ$). En

cambio los niños sanos que hemos evaluado presentan valores menores, con una media de 91,94° (rango: 74,1°-110,2°).

Cheung y cols. (68) encontraron anomalías en la base del cráneo en todos los tipos de OI, lo que se corresponde con nuestros datos. De todos, utilizando el criterio de 3 DS por encima de la media determinada para la edad en sujetos sanos, el 22% de sus pacientes con OI tenía por lo menos una anomalía de la base del cráneo, con las mismas definiciones de patología que Kovero y cols. La platibasia, con el diagnóstico más prevalente, afectaba al 16% de los pacientes, mientras que la impresión e invaginación basilar se observó en el 6% y 4% de los pacientes respectivamente.

En nuestra muestra de niños con OI, 9 de los 28 (32,14%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo si establecemos el límite de +3 DS, comparando los datos con los controles pareados de su misma edad. De estos 28 niños con OI, 5 pacientes presentarían platibasia, siendo este el hallazgo más común, 4 presentaría signos radiográficos impresión basilar y 3 de invaginación basilar.

Un límite más bajo (+2,5DS) asegura mejor sensibilidad de la evaluación, mientras que un límite más alto produce mejor especificidad en el diagnóstico. En una población adulta, el énfasis puede estar en limitar los hallazgos de falsos positivos, mientras que en niños es beneficioso identificar a todos los sujetos que necesitan un seguimiento más de cerca durante el crecimiento (57).

En el estudio de Cheung y cols., al igual que en el nuestro, se siguen las definiciones y los criterios diagnósticos establecidos por Kovero y cols. para invaginación basilar y la platibasia. Estos criterios parecen no cambiar desde los 3 años a la edad adulta y son independientes del factor de magnificación radiográfica. Esto es porque la invaginación basilar en todas las edades se define como la protrusión del proceso odontoide dentro del foramen magnum, correspondiendo a una medición de McRae de 0 o mayor. La platibasia se diagnostica con el ángulo de la base craneal anterior (68).

De forma distinta, las mediciones utilizadas para el diagnóstico de impresión basilar varían con la edad en la población sana y dependen del factor de magnificación

DISCUSIÓN

radiográfico. Durante el crecimiento facial, los cambios en el paladar, su posición con relación a la unión craneocervical, y como consecuencia, las mediciones utilizando el paladar (Chamberlain y McGregor) incrementan dependientemente de la edad. La línea de Kovero, cambia menos con la edad porque utiliza la base craneal anterior como estructura de referencia, lo que se estabiliza de forma temprana durante el crecimiento de la línea media. Además de por los cambios menores por la edad, la línea de Kovero parece ser el indicador más sensible de impresión basilar (68).

Arponen y cols. en su artículo publicado en el año 2012, utilizan como criterios de anomalía de la base del cráneo una medición de McRae positiva o un rango de 2,5 DS por encima de las líneas de Kovero, del ángulo de Arponen o del ángulo de la base del cráneo (57).

De todos los pacientes con OI que estudiaron, el 37% presentaba algún tipo de anomalía de la base del cráneo, teniendo el 13% invaginación basilar, el 15% impresión basilar y el 29% platibasia. A nivel de todo el grupo no se encontraron evidencias de la progresión de la patología de la unión craneocervical con la edad (57).

Basándonos en su metodología, la prevalencia de anomalías de la base del cráneo en nuestra muestra de niños con OI, si establecemos el límite de +2,5 DS, comparando los datos con los controles de su misma edad, 17 de los 28 (60,71%), presentaría alguna anomalía de la base del cráneo. De ellos, 3 pacientes (10,71%) presentarían invaginación basilar, 7 (25%) impresión basilar y 10 (35,71%) platibasia.

Arponen en 2014 publica que de los 47 pacientes que estudia con OI (entre 1 y 19 años), 12 (26%) presentaban por lo menos una anomalía de la base del cráneo. A nivel radiográfico se diagnosticó invaginación basilar en 7 pacientes, impresión basilar en 8 y platibasia en 9 de los niños (85).

Arponen en 2015 determina en su estudio de 39 pacientes con OI entre 0 y 25 años, que de los pacientes con OI leve, el 25% exhibía una anomalía de la base del cráneo. De aquellos con OI moderada el 70% tenía una anomalía y de los pacientes con OI severa el 78%. En total, 13 (33%) de los 39 pacientes tenía por lo menos una

anomalía de la base. Platibasia era el diagnóstico más prevalente. De aquellos con platibasia, el 33% tenía otra anomalía de la base craneal (86).

En este estudio, tanto longitudinal como transversal, encontraron una prevalencia de anomalías de la base del cráneo de los 39 pacientes tratados con bisfosfonatos, similar a la prevalencia de sus estudios previos de pacientes con OI en crecimiento que no habían sido tratados con bisfosfonatos, con los mismos valores límites y con antecedentes comparables clínicos y étnicos (86).

Si utilizamos los criterios de los artículos más recientes de Arponen (85,86), la prevalencia de anomalías de la base del cráneo en nuestra muestra de niños con OI, comparando los datos con los controles de su misma edad, 17 de los 28 (60,71%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo. De ellos, 3 pacientes (10,71%) presentarían invaginación basilar, 4 (14%) impresión basilar y 10 (35,71%) platibasia.

Sillence recomienda una evaluación radiográfica cada 2-3 años desde los 5 años en las formas severas de OI. Basándose en sus hallazgos, sugieren que el análisis radiográfico de las dimensiones de la base del cráneo se debería llevar a cabo en todos los pacientes antes de la edad escolar. En las formas severas de OI, una radiografía o resonancia magnética se toman a menudo en la infancia para facilitar el diagnóstico y la clasificación y se debería evaluar en ellas la unión craneocervical. En caso de hallazgos normales en la imagen/es tomada antes de la edad escolar, no serían necesarias más imágenes en pacientes asintomáticos para no radiar al paciente. En caso de encontrar hallazgos anormales, se debe justificar un plan de seguimiento y tratamiento individual (57).

Pacientes con OI con signos o síntomas neurológicos, así como aquellos con medidas que difieren dos o más DS se deberían examinar de cerca, realizando un seguimiento por la posible compresión medular. El área bajo la curva de variación normal entre -2 y +2 DS cubre el 95,5% del total (57).

Finalmente, creemos que, dado que en niños, es importante hacer una evaluación inicial de los pacientes que van a requerir un seguimiento más exhaustivo durante su crecimiento, habría que tener en cuenta todas las variables estudiadas. Si en alguno de

DISCUSIÓN

los casos, encontráramos hallazgos anormales, estaría justificado la interconsulta con un radiólogo solicitando el estudio de las posibles anomalías mediante una resonancia magnética. Si se corroborasen los resultados, habría que remitir al paciente a un neurólogo o a un neurocirujano especializado para la valoración de posibles síntomas concomitantes y para una exploración exhaustiva.

Dentro de los temas que han quedado pendientes para investigaciones posteriores anotamos:

- Estudiar la correlación de la dosis acumulada de bifosfonatos en relación con las anomalías de la UCC.
- Evaluar la posible sintomatología asociada en estos pacientes.
- Analizar otras patologías que pueden tener afectada la UCC como son la artritis reumatoide o el sd. de Down.
- Difundir la patología de la UCC entre la comunidad de odontólogos que tratan a este colectivo de pacientes.
- Aumentar la muestra control.
- Comparar los hallazgos de las medidas de la UCC encontradas en pacientes control con clase I esquelética, con pacientes con clases II y III esquelética, para determinar si se relacionan el patrón maxilomandibular y el craneovertebral.
- Comparar también qué ocurre en la unión craneocervical en un paciente sano y en uno con OI tras el tratamiento de ortodoncia interceptiva o correctiva.

Tabla 42. Prevalencia de anomalías de la base del cráneo en relación con el criterio diagnóstico en pacientes con OI.

Autor (año)	Criterios diagnósticos de anomalía basilar en OI						OI anomalía basilar/ total Muestra; % (rango edad)
	Invaginación	Impresión basilar				Platibasia	
	McRae	Chamberlain	McGregor	Kovero	Arponen	N-S-Ba	
Jensen (1997)		>5mm	>7mm				10/52; 19%
Sawin (1997)	>0mm	>2,5mm	>4,5mm				18/18*; 100% (1-20 años)
Engelbert (1998)			No explica				8/47; 17% (1-15 años)
Janus (2003)		>0 mm	>0 mm				8/130; 6% (0-18 años)
Kuurila (2003)	d>0 mm	>10 mm					9/42; 21% (20-69 años)
Kovero (2006)	d>0 mm	+3DS	+3DS	+3DS		+3DS	14/54;15% (16-69 años)
Cheung (2011)	d>0 mm	+3DS	+3DS	+3DS		+3DS	41/187;22% (3-47 años)
Arponen (2012)	d>0 mm			+2,5DS	+2,5DS	+2,5DS	28/76;37% (0-39 años)
Arponen (2014)	d>0 mm				+2,5DS	+2,5DS	12/47;26% (1-19 años)
Arponen (2015)	d>0 mm				+2,5DS	+2,5DS	13/39;33% (0-25 años)
TFM (2013)	d>0 mm	+2,5DS	+2,5DS	+2,5DS		+2,5DS	7/13;54% (6-13 años)
Estudio actual Tesis	d>0 mm	+2,5DS	+2,5DS	+2,5DS	+2,5DS	+2,5DS	15/28; 54% (6-18 años)

*Criterio de inclusión; TFM: Trabajo Fin Máster Ciencias Odontológicas

11 CONCLUSIONES

El estudio de la unión craneocervical a partir de radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas cerebrales, en la muestra de 28 pacientes con OI que hemos analizado, pone de manifiesto las siguientes conclusiones:

- 1^a. El axis se sitúa más próximo a la base del cráneo existiendo un aplanamiento de la base del cráneo en estos pacientes si lo comparamos con controles sanos.
- 2^a. Esta probable mayor patología de la base del cráneo se acentúa en las formas más severas de la enfermedad (OI tipos III y IV).
- 3^a. Al estudiar la base del cráneo en individuos en crecimiento, se ha observado que en la mayoría de las variables se producen cambios con la edad que no siguen un patrón claro de comportamiento. Se exceptúan la línea de Ranawat, la línea de Ranawat modificada y el método de Redlund-Johnell, donde se contempla que sí existe una correlación positiva con la edad; en cambio, el ángulo de la base craneal anterior, presenta una correlación negativa con la edad, siendo todas ellas estadísticamente significativas.
- 4^a. Las medidas de la UCC están directamente relacionadas con la identificación de distintos puntos anatómicos, por lo que la fiabilidad de las medidas está condicionada a la dificultad en la localización de los mismos. En las LC, los puntos más difíciles de localizar debido a la superposición de estructuras son: la espina nasal posterior (ENP), los bordes anterior (Basión) y posterior (Opisthión) del foramen magnum y el centro del anillo esclerótico del axis (C2C). Estos puntos están relacionados con las medidas de McRae, Chamberlain, McGregor modificada, Wackenheim, Ranawat y Boogard. Estas dificultades, se solventan realizando el análisis con una RM.
- 5^a. En nuestra muestra de niños con OI se observa que: 17 de los 28 (60,71%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo si establecemos el límite de +2,5 DS, comparando los datos con los controles pareados de su misma edad. De ellos, 3 pacientes (10,71%), presentaría invaginación basilar, 10 pacientes (35,71%) impresión basilar y 11 pacientes (39,29%) platibasia, siendo este el hallazgo más común.
- 6^a. La radiografía lateral de cráneo y las medidas estimadas, nos proporcionan una buena herramienta para anticipar problemas de la unión craneocervical en este colectivo. Si se sospechan hallazgos anormales, o en pacientes con sintomatología, estaría justificado analizarlo con una resonancia magnética cerebral.

12 BIBLIOGRAFÍA

1. Menezes AH, Traynelis VC. Anatomy and biomechanics of normal craneovertebral junction (a) and biomechanics of stabilization (b). *Childs Nerv Syst.* 2008; 24(10): 1091-100.
2. Benke M, Yu WD, Peden SC, O'Brien JR. Occipitocervical Junction: Imaging, Pathology, Instrumentation. *Am J Orthop.* 2011; 40(10): E205-15.
3. Rouvière H, Delmas A. Anatomía humana descriptiva topográfica y funcional. 11ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
4. Boleaga-Durán B, Suárez E, Tomasini P, Reyes J. Anatomía y patología de la unión craneovertebral. *Anales de Radiología México.* 2006; 2: 153-70.
5. Pang D, Thompson DN. Embryology and bony malformations of the craneovertebral junction. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27(4): 523–64.
6. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica: el desarrollo del ser humano. 7ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
7. Menezes AH. Craniocervical developmental anatomy and its implications. *Childs Nerv Syst.* 2008; 24(10): 1109-22.
8. Calvy TM, Segall HD, Gilles FH, Bird CR, Zee CS, Ahmadi J et al. CT anatomy of the craneovertebral junction in infants and children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1987; 8(3): 489-94.
9. Vastardis H, Evans CA. Evaluation of cervical spine abnormalities on cephalometric radiographs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996; 109(6): 581-8.
10. Khanna G, Sato Y. Imaging of the Craneovertebral Junction. *Oper Tech Neurosurg.* 2005; 8: 131-42.

BIBLIOGRAFÍA

11. Junewick JJ. Pediatric craniocervical junction injuries. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196 (5):1003-10.
12. Gutiérrez-Díez MP, Molina MA, Prieto L, Parra JI, Bueno AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4 (Supl):107-17.
13. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363 (24): 1377–85.
14. AHUCE.org (página principal en internet). Madrid: Asociación Nacional Huesos de Cristal (actualizado 29 de enero de 2015; consultado 21 de octubre de 2015). Disponible en: <http://www.ahuce.org/>
15. Genetics Home Reference: your guide to Understanding Genetic Conditions (internet). Bethesda (MD): A service of the U.S. National Library of Medicine® (revisado en abril del 2013, publicado 19 de octubre de 2015, consultado 21 de octubre de 2015). Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/osteogenesis-imperfecta>
16. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(9): 540–557.
17. Palomo T, Fassier F, Ouellet J, Sato A, Montpetit K, Glorieux FH et al. Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children with Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res*. 2015; 1-8.
18. Marini JC, Blissett AR. New Genes in Bone Development: What's New in Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3095–103.
19. OMIM®: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders (internet). Johns Hopkins University: Online Mendelian Inheritance in Man® (actualizado 20 de octubre de 2015, consultado 21 de octubre de 2015). Disponible en:

<http://www.omim.org/entry/616507?search=osteogenesis%20imperfecta%2017&highlight=imperfecta%20osteogenesi%20xvii%20seventeen%2017>

20. Van Dijk FS, Silience DO. Osteogenesis imperfecta: Clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet.* 2014; 164A: 1470–81.
21. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16(2):101-16.
22. Biggin A, Munns CF. Osteogenesis Imperfecta: Diagnosis and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014; 12: 279–88.
23. Monti E, Mottes M, Fraschini P, Brunelli P, Forlino A, Venturi G et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 7(6): 367-81.
24. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(1): 85-100.
25. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Antón J, Arundel P, Burren CP et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 382(9902):1424-32.
26. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998; 339(14): 947-52.
27. Anissipour AK, Hammerberg KW, Caudill A, Kostiuk T, Tarima S, Zhao HS et al. Behavior of scoliosis during growth in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 2014; 96(3): 237-43.
28. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51(1):17-29.

BIBLIOGRAFÍA

29. Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13(1):109.
30. Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights Imaging*. 2013;4(4):417-29.
31. Apolinário AC, Figueiredo PT, Guimarães AT, Acevedo AC, Castro LC, Paula AP et al. Pamidronate affects the mandibular cortex of children with osteogenesis imperfecta. *J Dent Res*. 2015; 94(3 Suppl): 95S-102S.
32. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS et al. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 2014; 93 (7 Suppl):7S-19S.
33. Malmgren B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of Young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(4): 196-200.
34. Gracia R, González I. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. Symposium: avances y controversias en endocrinología pediátrica *An Esp Pediatr*. 2002; 56 (supl 4): 72-5.
35. Glass RB, Fernbach SK, Norton KI, Choi PS, Naidich TP. The infant skull: a vault of information. *Radiographics*. 2004; 24(2): 507-22.
36. Marti B, Sirinelli D, Maurin L, Carpentier E. Wormian bones in a general paediatric population. *Diagn Interv Imaging*. 2013; 94(4): 428-32.
37. Muhney K, Campbell PR. Pediatric dental management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist*. 2007; 27(6): 240-5.
38. O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87(2): 189-96.

39. Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC, Lacaita M, Cazzolla AP, Favia G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. *Int J Paediatr Dent*. 2010; 20(2): 112-8.
40. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol*. 1994; 24(6): 427-30.
41. Engelbert RH, Gerver WJ, Breslau-Siderius LJ, van der Graaf Y, Pruijs HE, van Doorne JM, et al. Spinal complications in osteogenesis imperfecta: 47 patients 1-16 years of age. *Acta Orthop Scand*. 1998; 69(3): 283-6.
42. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, Glorieux F, Vu DD, Muller K et al. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peerassessment rating and discrepancy indexes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013; 143(3): 336-41.
43. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod*. 2007; 29(3): 232-7.
44. Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. *Am J Med Genet A*. 2005; 133A (2): 142-50.
45. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci*. 2008; 116: 195–98.
46. Janus GJ, Engelbert RH, Beek E, Gooskens RH, Pruijs JE. Osteogenesis imperfecta in childhood: MR imaging of basilar impression. *Eur J Radiol*. 2003; 47(1): 19-24.

BIBLIOGRAFÍA

47. Ibrahim AG, Crockard HA. Basilar impression and osteogenesis imperfecta: a 21-year retrospective review of outcomes in 20 patients. *J Neurosurg Spine*. 2007; 7(6): 594-600.
48. Menezes A. Specific entities affecting the craniocervical region. Osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management of basilar impression. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(10): 1169–72.
49. Smoker W, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(10): 1123–45.
50. Sawin PD, Menezes AH. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg*. 1997; 86(6): 950-60.
51. Menezes AH, Vogel TW. Specific entities affecting the craniocervical region: syndromes affecting the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(10):1155-63.
52. Menezes AH. Craniovertebral junction anomalies: diagnosis and management. *Semin Pediatr Neurol*. 1997; 4(3): 209-23.
53. Teodori JB, Painter MJ. Basilar impression in children. *Pediatrics*. 1984; 74(6): 1097-9.
54. Menezes AH. Craniovertebral junction database analysis: incidence, classification, presentation, and treatment algorithms. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24:1101-8.
55. Kovero O, Pynnönen S, Kuurila-svahn K, Kaitila I, Waltimo-sirén J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *J Neurosurg*. 2006; 105(3): 361–70.

56. Hayes M, Parker G, Ell J, Sillence D. Basilar impression complicating osteogenesis imperfecta type IV: the clinical and neuroradiological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(3): 357–64.
57. Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, Ranta H, Ekholm M, Mäyränpää MK et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(5): 1142-9.
58. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol*. 1996;49(8): 627–30.
59. Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics*. 1994; 14(2): 255-77.
60. Reilly MM, Valentine AR, Ginsberg L. Trigeminal neuralgia associated with osteogenesis imperfecta. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58(6): 665.
61. Kuurila K, Kentala E, Karjalainen S, Pynnönen S, Kovero O, Kaitila I et al. Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet A*. 2003; 120A(3): 350-8.
62. Rush PJ, Berbrayer D, Reilly BJ. Basilar impression and osteogenesis imperfecta in a three-year-old girl: CT and MRI. *Pediatr Radiol*. 1989; 19(2): 142-3.
63. Pauli RM, Gilbert EF. Upper cervical cord compression as cause of death in osteogenesis imperfecta type II. *J Pediatr*. 1986; 108(4): 579-81.
64. Ghosh PS, Taute CT, Ghosh D. Teaching NeuroImages: platybasia and basilar invagination in osteogenesis imperfecta. *Neurology*. 2011; 77(18): e108.
65. Smoker WR, Keyes WD, Dunn VD, Menezes AH. MRI versus conventional radiologic examinations in the evaluation of the craniovertebral and cervicomedullary junction. *Radiographics*. 1986; 6(6): 953-94.

BIBLIOGRAFÍA

66. Arponen H, Elf H, Evälahti M, Waltimo-Sirén J. Reliability of cranial base measurements on lateral skull radiographs. *Orthod Craniofac Res.* 2008; 11(4): 201–10.
67. Soni P, Sharma V, Sengupta J. Cervical vertebrae anomalies-incidental findings on lateral cephalograms. *Angle Orthod.* 2008; 78(1): 176-80.
68. Cheung MS, Arponen H, Roughley P, Azouz ME, Glorieux FH, Waltimo-Sirén J et al. Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta: phenotypic and genotypic determinants. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(2): 405-13.
69. Khandanpour N, Connolly DJ, Raghavan A, Griffiths PD, Hoggard N. Craniospinal abnormalities and neurologic complications of osteogenesis imperfecta: imaging overview. *Radiographics.* 2012; 32: 2101–12.
70. Ríos-Rodenas M, de Nova J, Gutiérrez-Díez MP, Feijóo G, Mourelle MR, Garcilazo M et al. A cephalometric method to diagnosis the craniovertebral junction abnormalities in osteogenesis imperfecta patients. *J Clin Exp Dent.* 2015; 7(1):e153-8.
71. Kwong Y, Rao N, Latief K. Craniometric measurements in the assessment of craniovertebral settling: are they still relevant in the age of cross-sectional imaging? *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 196(4): W421-5.
72. Pozo JL, Crockard HA, Ransford AO. Basilar impression in osteogenesis imperfecta. A report of three cases in one family. *J Bone Joint Surg Br.* 1984; 66(2): 233-8.
73. Bertozzi JC, Rojas CA, Martinez CR. Evaluation of the pediatric craniocervical junction on MDCT. *AJR.* 2009; 192: 26–31.
74. Goel A. Basilar invagination, Chiari malformation, syringomyelia: a review. *Neurol India.* 2009; 57(3): 235-46.
75. Menezes AH. Decision making. *Childs Nerv Syst.* 2008; 24: 1147–53.

76. Noske DP, Van Royen BJ, Bron JL, Vandertop WP. Basilar impression in osteogenesis imperfecta: can it be treated with halo traction and posterior fusion?. *Acta Neurochir.* 2006; 148(12): 1301–5.
77. Kurimoto M, Ohara S, Takaku A. Basilar impression in osteogenesis imperfecta tarda: Case report. *J Neurosurg.* 1991; 74(1): 136-8.
78. Sasaki-Adams D, Kulkarni A, Rutka J, Dirks P, Taylor M, Drake JM. Neurosurgical implications of osteogenesis imperfecta in children: Report of 4 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1(3): 229-36.
79. Kaissi AA, Klaushofer K, Grill F. Distinctive tomographic abnormalities of the craniocervical region in a patient with osteogenesis imperfecta type IV B. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65(6): 647-9.
80. Imagama S, Wakao N, Kitoh H, Matsuyama Y, Ishiguro N. Factors related to surgical outcome after posterior decompression and fusion for craniocervical junction lesions associated with osteogenesis imperfecta. *Eur Spine J.* 2011; 20 Suppl 2: S320-5.
81. McGirt MJ, Attenello FJ, Sciubba DM, Gokaslan ZL, Wolinsky JP. Endoscopic transcervical odontoidectomy for pediatric basilar invagination and cranial settling: Report of 4 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1(4): 337-42.
82. Hansen MA, DaCruz MJ, Owler BK. Endoscopic transnasal decompression for management of basilar invagination in osteogenesis imperfect. *J Neurosurg Spine.* 2008; 9(4): 354-7.
83. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998; 79(12): 1590-4.

BIBLIOGRAFÍA

84. Arponen H, Evälahti M, Waltimo-Sirén J. Dimensions of the craniocervical junction in longitudinal analysis of normal growth. *Childs Nerv Syst.* 2010; 26(6): 763-69.
85. Arponen H, Mäkitie O, Waltimo-Sirén J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. *MC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 428.
86. Arponen H, Vuorimies I, Haukka J, Valta H, Waltimo-Sirén J, Mäkitie O. Cranial base pathology in pediatric osteogenesis imperfecta patients treated with bisphosphonates. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 15(3): 313-20.
87. Meibodi SE, Parhiz H, Motamedi MH, Fetrati A, Meibodi EM, Meshkat A. Cervical vertebrae anomalies in patients with class III skeletal malocclusion. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2011; 2(2): 73-6.
88. Dufour M. Anatomía del aparato locomotor Tomo 3: Cabeza y tronco. Barcelona: Masson; 2004.
89. Flenckenstein P, Tranum-Jensen J. Bases anatómicas del diagnóstico por imagen. Madrid: Mosby-Doyma Libros; 1995.
90. Möller TB, Reif E. Anatomía radiológica. 2ª ed. Madrid: Marbán; 2002.
91. Möller TB. Parámetros normales en Rx. Madrid: Marbán; 1998.
92. Weber EC, Vilensky JA, Carmichael SW. Netter: Anatomía radiológica esencial. Barcelona: Masson; 2009.
93. Ryan SP, McNicholas MMJ. Ryan McNicholas Texto de Anatomía radiológica: con Rx, TC, RM, ecografía. Madrid: Marbán; 1997.
94. Vion PE. Anatomía Cefálica Telerradiográfica: norma lateralis, norma frontalis, norma axialis. La biblioteca de ortodoncia. Ediciones SID; 1998.

95. Putz R, Pabst R. Atlas de Anatomía Humana: Sobotta. 21ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
96. McRae DL. Bony abnormalities in the region of the foramen magnum: correlation of the anatomic and neurologic findings. *Acta radiol.* 1953; 40 (2-3): 335-54.
97. Chamberlain WE. Basilar Impression (Platybasia): A Bizarre Developmental Anomaly of the Occipital Bone and Upper Cervical Spine with Striking and Misleading Neurologic Manifestations. *Yale J Biol Med.* 1939 May; 11(5): 487-96.
98. McGregor M. The significance of certain measurements of the skull in the diagnosis of basilar impression. *Br J Radiol.* 1948; 21(244): 171-81.
99. Wackenheim A. Roentgen diagnosis of the craniovertebral region. New York, NY: Springer-Verlag. 1974
100. Ranawat CS, O'Leary P, Pellicci P, Tsairis P, Marchisello P, Dorr L. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61(7): 1003-10.
101. Redlund-Johnell I, Pettersson H. Radiographic measurements of the craniovertebral región: Designed for evaluation of abnormalities in rheumatoid arthritis. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1984; 25: 23-28.
102. Vieira R, Zandonadi ED. Angular craniometry in craniocervical junction malformation. *Neurosurg Rev.* 2003; 36: 603-10.
103. Boogard JA. De Indrukking der Grondvlakte van Schedel Dorr de Werwelkolom, Hare Oorzaken en Gevolgen. *Nederl. Tysdschr. v. Geneesk. Bd.* 1. Tweede: Afdeling; 1865:81.
104. IBM SPSS. SPSS Statistics 22.0 Command Syntax Reference. SPSS Inc. 2013.

BIBLIOGRAFÍA

- 105.Ferrán M. SPSS para Windows. Programación y Análisis Estadístico. Mc Graw Hill; 1996.
- 106.Sánchez M, Frutos G, Cuesta PL. Estadística y matemáticas aplicadas. Editorial Síntesis; 1996.
- 107.Mandeville PB. El coeficiente de correlación intraclass (ICC). Ciencia UANL. 2005; 8 (3): 414-16.
- 108.Lee HJ, Hong JT, Kim IS, Kwon JY, Lee SW. Analysis of measurement accuracy for craniovertebral junction pathology: most reliable method for cephalometric analysis. J Korean Neurosurg Soc. 2013; 54(4): 275-9.
- 109.Riew KD, Hilibrand AS, Palumbo MA, Sethi N, Bohlman HH. Diagnosing basilar invagination in the rheumatoid patient: The reliability of radiographic criteria. J Bone Joint Surg Am. 2001; 83: 194-200.
- 110.Tassanawipas A, Mokkhavesa S, Chatchavong S, Worawittayawong P. Magnetic resonance imaging study of the craniocervical junction. J Orthop Surg (Hong Kong). 2005; 13(3): 228-31.
- 111.Cronin CG, Lohan DG, Mhuirheartigh JN, Meehan CP, Murphy JM, Roche C. MRI evaluation and measurement of the normal odontoid peg position. Clin Radiol. 2007; 62(9): 897-903.
- 112.Cronin CG, Lohan DG, Mhuirheartigh JN, Meehan CP, Murphy JM, Roche C. CT evaluation of Chamberlain's, McGregor's, and McRae's skull-base lines. Clin Radiol. 2009; 64(1): 64-9.
- 113.Koenigsberg RA, Vakil N, Hong TA, Htaik T, Faerber E, Maiorano T, et al. Evaluation of Platybasia with MR Imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26(1): 89-92.

13 ANEXOS

CÓDIGO.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a:
(*), y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999 de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a de..... de 200.....

Nombre del firmante:.....
 DNI:..... Firma:

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....
 DNI /nº de Colegiado:..... Firma:

(*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

**Informe Dictamen Protocolo Favorable**

C.P. - C.I. 13/033-E

22 de febrero de 2013

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos



Hospital Universitario
de Getafe

Comunidad de Madrid

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA

D. RICARDO SANZ FERNÁNDEZ, Presidente del Comité Ético de
Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe

CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del 03 de junio de 2015 (A07-15) ha
evaluado la documentación correspondiente al proyecto titulado: ***"Estudio
de la unión craneocervical en el paciente con osteogénesis
imperfecta."***

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación
con los objetivos del proyecto y están justificados los riesgos y molestias
previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para
llevar a cabo el proyecto.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto sea realizado por la Dra.
María Luisa Lorente Jareño del Servicio de Radiodiagnóstico, como
investigadora principal.

Lo que firmo en Getafe, a 03 de junio de 2015.

Fdo: D. Ricardo Sanz Fernández
Presidente del CEIC
Hospital Universitario de Getafe



Hospital Universitario
de Getafe
Comité Ético de
Investigación Clínica

PY: 15/52



Hospital Universitario
de Getafe



D. Ricardo Sanz Fernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe.

HACE CONSTAR QUE:

Que la composición del CEIC, en la reunión en la que ha sido evaluada la documentación del proyecto titulado: **"Estudio de la unión craneocervical en el paciente con osteogénesis imperfecta."**

es la siguiente:

D. RICARDO SANZ FERNANDEZ Miembro del Comité de Investigación. Jefe de Servicio de Otorrinolaringología	Presidente del CEIC
D. ALFONSO MONEREO ALONSO Médico con labor asistencial: Sº de Medicina Interna	Vicepresidente
D. JOSE ANGEL LORENTE BALANZA Miembro del Comité de Investigación. Médico con labor Asistencial: Servicio de U.C.I.	Secretario
D. MANUEL FREIRE MAGARIÑOS Director Médico	Vocal
Dª. ROCÍO ÁLVAREZ NIDO Especialista Medicina de Familia y Comunitaria	Vocal
Dª. Mª CONCEPCIÓN GARCÍA ESCUDERO Dirección de Enfermería	Vocal
Dª. Mª TERESA MOLINA GARCÍA Farmacéutica del Hospital	Vocal
D. MIGUEL ANGEL RAMIRO AVILÉS Doctor en Derecho	Vocal
D. JORGE SIRVENT GARCÍA Doctor en Derecho	Vocal
Dª. ANA ROSA SOLORZANO MARTIN Farmacéutica Atención Primaria	Vocal
D. FERNANDO GARCÍA NAVARRETE Jefe del Servicio de Traumatología	Vocal
D. JOAQUIN DE HARO MIRALLES Médico con labor asistencia: Sº Cirugía Vascular	Vocal
Dª. BELÉN RIQUELME GARCÍA Licenciada en Económicas	Vocal
Dª. IRENE CUADRADO PEREZ Medico con labor asistencial, Sº Pediatría	Vocal
Dª. ANA Mª JIMENEZ GORDO Médico con labor asistencia, Sº Oncología	Vocal

PY: 15/52



Hospital Universitario
de Getafe



D^a. OLGA LAOSA ZAFRA
Farmacóloga Clínica

Vocal

D. JUAN JOSÉ GRANIZO MARTÍNEZ
Médico Independiente

Vocal

D^a. M^a PAZ ALCALDE CASTELLANO
Secretaría Técnica

Para que conste donde proceda a petición del Promotor.

Getafe, a 03 de junio de 2015.

Fdo: Ricardo Sanz Fernández
PRESIDENTE DEL CEIC



PY: 15/52